



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0803113-4 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2008
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*
C07F 7/18
C07F 9/165

(54) Título: **INTERMEDIÁRIO DE ROSUVASTATINA E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA**

(57) Resumo: INTERMEDIÁRIOS DE ROSUVASTATINA E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA. Apresenta intermediários e processo para a preparação de estatinas, preferencialmente rosuvastatina.

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2007 US 60/925,216, 24/05/2007 US 60/931,926, 21/02/2008 US 61/066,678, 21/02/2008 US 61/066,678, 21/02/2008 US 61/066,678, 24/05/2007 US 60/931,926

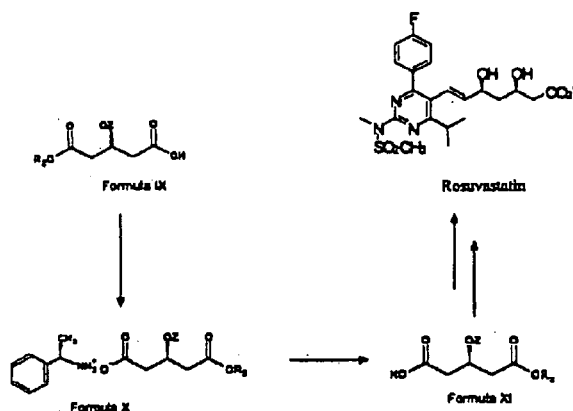
(73) Titular(es): Teva Pharmaceutical Industries

(72) Inventor(es): Chaurasia, Brijnath P., Gandhi, Hiren, Gothalia, Vrajlal, Kansal, Vinod Kumar, Patel, Hitesh K.

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2008005097 de 18/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/130678 de 30/10/2008



INTERMEDIÁRIOS DE ROSUVASTATINA E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE ROSUVASTATINA

REFERÊNCIAS CRUZADAS PARA APLICAÇÕES RELATIVAS

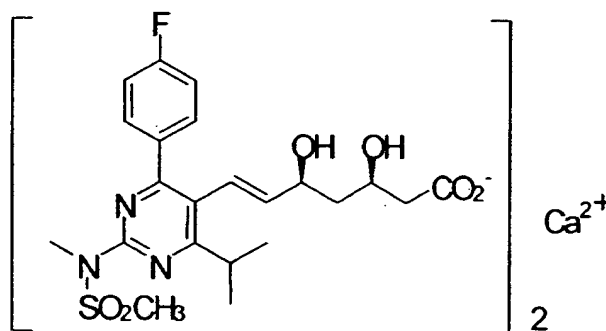
- 5 Esta aplicação reivindica os benefícios dos Pedidos de Patentes Provisórias U. S. Números 60/925,216, depositada em 18 de abril de 2007; 60/931,926, depositada em 24 de maio de 2007; 61/066,678, depositada em 21 de fevereiro de 2008 e 61/069,099, depositada em 11 de março de 2008. Os conteúdos delas estão incorporados neste documento por referência.

10 CAMPO DE APLICAÇÃO

A invenção relata para a preparação de quiralmente pura intermediários de rosuvastatina e preparação de rosuvastatina e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

- 15 Cálcio de Rosuvastatina tem o nome químico (7-[4-(4-fluorfenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamina) piridina-5-il]-(3R,5S)diidroxil-(E)-6-sal cálcio de ácido heptônico) e tem a seguinte estrutura:



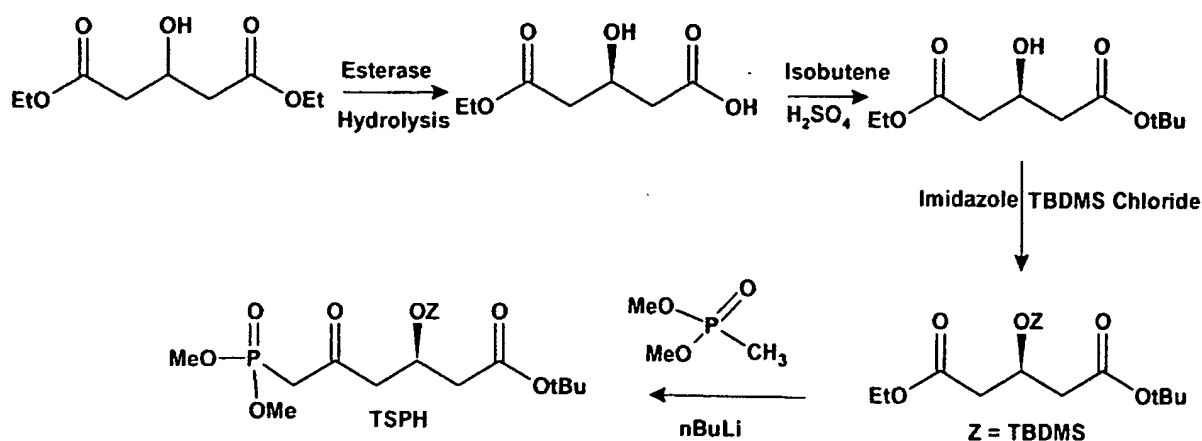
20 Cálcio de Rosuvastatina

- Cálcio de Rosuvastatina é um HMG-CoA inibidor redutase, desenvolvido por Shionogi para tratamento na dosagem diária oral no tratamento de hiperlipedemia ("Ann Rep. Shionogi, 1996; Direct communication, Shionogi, 8 Feb 1999 & 25 Feb 2000"). Cálcio de Rosuvastatina é uma super estatina, que
25 pode abaixar colesterol LDL e triglicerídeos mais eficientemente que a primeira geração de drogas de estatina.

Cálcio de Rosuvastatina é comercializado com o nome de CRESTOR para tratamento de um mamífero tal como um humano. De acordo com seu fabricante, o CRESTOR é administrado na dosagem diária de aproximadamente 5 mg a 40 mg.

5 Pedido de Patente U. S. número 5,260,440 (caracterizada de patente 440) e publicação PCT número WO 03/097614, descreve a síntese de rosuvastatina para o último intermediário 3(R)-3(terc-butildimetilsililoxi-5-oxo-6-trifenil-fosforanilidene hexanoato.

10 PCT publicação número WO 03/087112 descreve a síntese de rosuvastatina de um diferente intermediário 3(R)-3(terc-butildimetilsililoxi-5-oxo-6-trifenil-fosforanilidene hexanoato, que foi sintetizado de 3-hidroxi dietil glutarato via hidrólise parcial por um microorganismo para obter ácido glutárico enantiomericamente puro derivado de acordo com o esquema seguinte:



15

TSPH: (3R)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxifosfinil-5-oxoexanato

TBDMS: Terc-butildimetil silil

20 O processo de WO 03/087112 não pode ser proveitoso para uma escala industrial por que requer o uso de um microorganismo dispendioso tal como CLS-BC-14011 durante a hidrólise parcial de 3-hidroxi dietil glutarato. Adicionalmente, o processo usa materiais perigosos, tal como gás de isobutileno durante esterificação de etil-(3S)-3-ácido de hidroxiglutarato na

presença de ácido sulfúrico. Também, a purificação de TSPH por cromatografia de coluna é comercialmente difícil.

Publicação U. S. 2005/0070605A1 descreve a aberta enantiosseletividade de 3-hidroxi protetor anidrido glutárico para fenil etilamina para formar uma ligação de amida e também converter este para inibidor redutase de HMG-CoA. O processo pode ser problemático *inter alia* tal como quebra da ligação do fenil etil amida no passo final da cerivastatina e na remoção de feniletilamina na síntese de pitavastatina.

Publicação PCT número WO 2006/021326 descreve a abertura de 3-hidroxi protetor anidrido glutárico por metanol para obter racêmico metil 3(±)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxoexana e a preparação de racêmico metil (3R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxoexante.

Patente U. S. 5,354,879 descreve a preparação de ambos metil-(3R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxoexante e 3(R)-3-(t-butildimetilsililoxi-5-oxo-6-trifenil-fosforanilidene hexanoato de (3R) 3-[(t-butildimetilsilil)oxi]-ácido glutárico 1-(R)-(-)-mandelato e (3S) 3-[(t-butildimetilsilil)oxi]-ácido glutárico 1-(S)-(+)-mandelato, respectivamente. Esse processo emprega explosivos e materiais tóxicos, tal como diazometano. Além disso, o processo é complexo e apresenta um baixo rendimento.

“J. Org. Chem. (1991) 56:3744-3747” descreve a preparação de (3R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxoexante de 3-hidroxi protetor anidrido glutárico. Nessa abertura do anidrido cíclico, feniletilamina é usado para preparar ligação de amina para obter enantiosseletividade, esse processo envolve reações perigosas, tal como oxidação de N₂O₄, seguido por uma reação de hidrogenização para separar o grupo amino do agente resolutivo e o uso de material tóxico, tal como diazometano, por metilação de ácido livre. O processo também é dispendioso pelo uso de catalisador de paládio. Além disso, o metal pesado poderá permanecer como uma impureza no produto final e sua qualidade deteriorada.

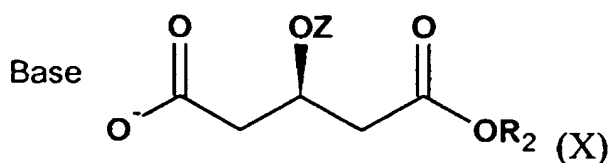
Publicação PCT número WO 00/49014 descreve a síntese de rosuvastatina usando intermediários com outras reivindicações via uma reação

de Wittig. EP 850,902 descreve a remoção de trifenilfosfina derivativo em misturas.

5 Permanece a necessidade na matéria para processos de preparação da rosuvastatina, tendo poucos passos de purificação que são adequados para preparação em escala industrial, resultando em alto rendimento e ambiente amigável.

RESUMO DA INVENÇÃO

Uma das concretizações da presente invenção provém um sal de um cátion base tendo a fórmula seguinte (X)



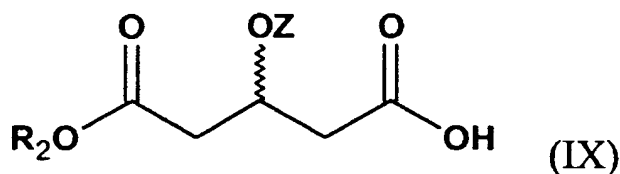
10

caracterizada por a base ser uma base quiral;

caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí e R₂ ser um grupo alcil de 1-5 átomos de carbono.

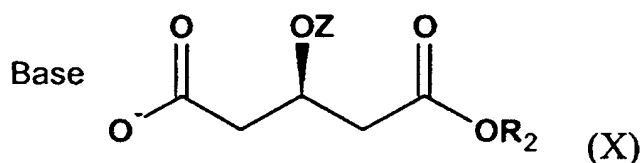
15 Uma das concretizações da presente invenção provém um processo para preparar um composto da formula X compreendendo:

a) reagir o composto da formula IX tendo a estrutura:



20

com a base quiral para obter um sal da estrutura seguinte:

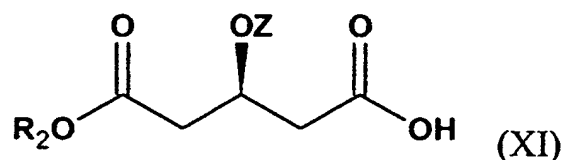


caracterizado por a base ser uma base quiral;

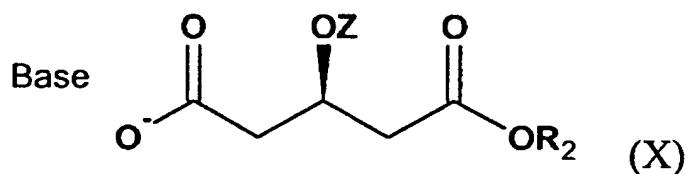
caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxil e R₂ ser um grupo alcil de 1-5 átomos de carbono.

Em outra concretização da presente invenção provém um processo para preparar o composto da formula:

5



compreendendo reagir o sal da formula:



10

com um ácido,

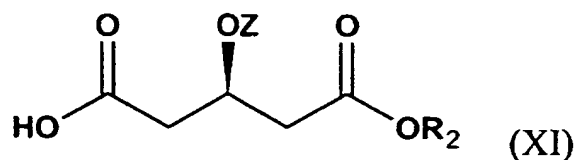
caracterizado por a base ser uma base quiral;

caracterizado por Z ser um grupo protetor hidroxil e R₂ ser um grupo alcil com 1 a 5 átomos de carbono.

15

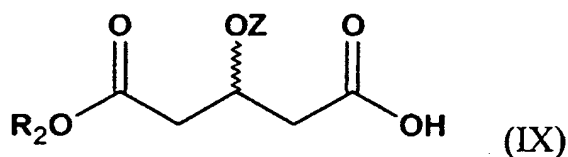
Uma das concretizações da presente invenção provém um processo para preparar

um composto da formula:

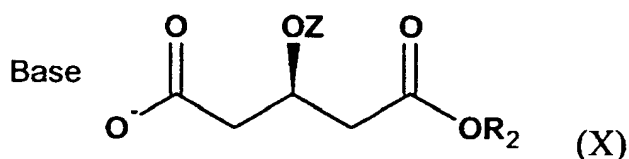


a) reagindo um composto da formula IX tendo a estrutura:

20

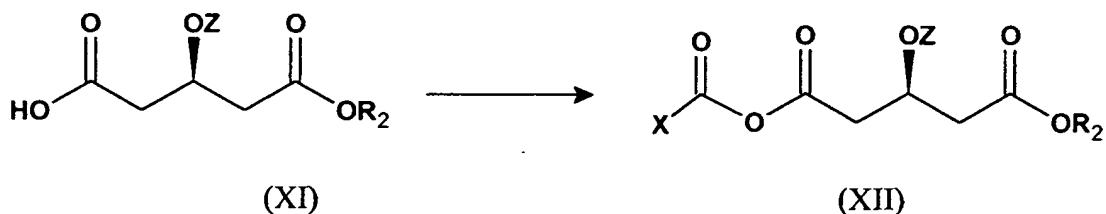


com a base quiral para obter um sal da seguinte estrutura:

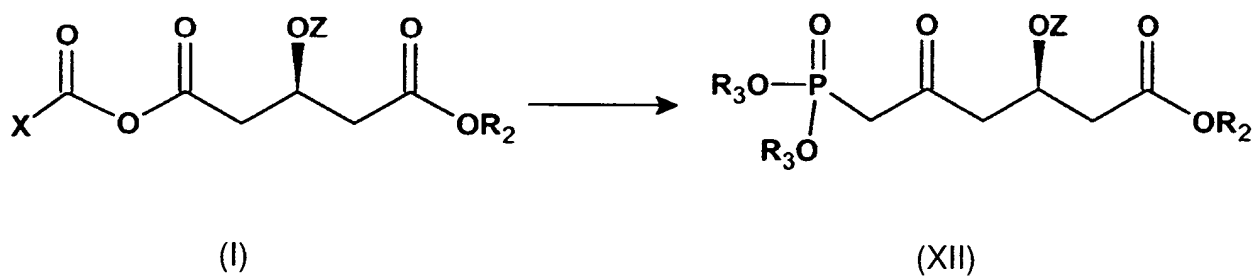


- 5 caracterizada por a base se uma base quiral
 caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí e R₂ ser um grupo alcil
 de 1-5 átomos de carbono
 b) reagir o sal com ácido

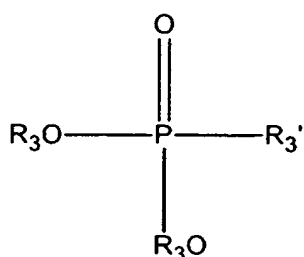
- Ainda uma das concretizações da presente invenção provém um
 10 processo para a preparação do composto da formula (XII) compreendendo
 reagir o composto da formula (XI)



- composto da formula XI com um composto da formula R_fCO-Y na
 presença de base, caracterizada por Y ser halogênio, X ser um grupo
 15 alcoxi de C₁ a C₅ átomos de carbono ou um grupo alcil de C₁ a C₅
 carbonos e R_fC ser um grupo alcil C₁-C₆-
 Uma das concretizações da presente invenção provém um processo
 para preparar o composto da formula (I) do composto da formula (XII)



compreendendo reagir dialcil fosfonato da formula geral

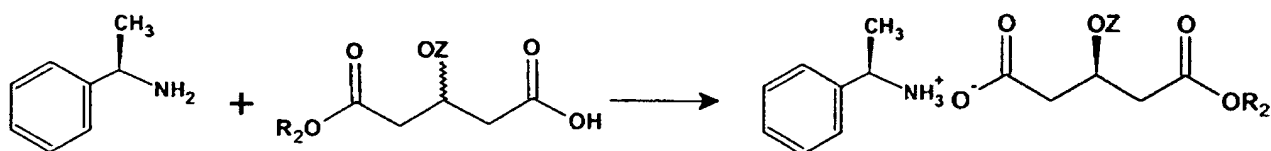


5

na presença da base para obter um anion de fosfônio, caracterizado por Z ser um grupo protetor hidroxil; R2 e R3 serem alcil de 1-4 átomos de carbono; X ser um grupo alcoxi de C₁ a C₅ átomos de carbono.

10 Uma das concretizações da presente invenção provém um processo para preparar uma estatina compreendendo os passos de:

a) reagir uma base quiral, R(+)-feniletilamina com um composto da formula IX para obter um sal da Formula X;



15

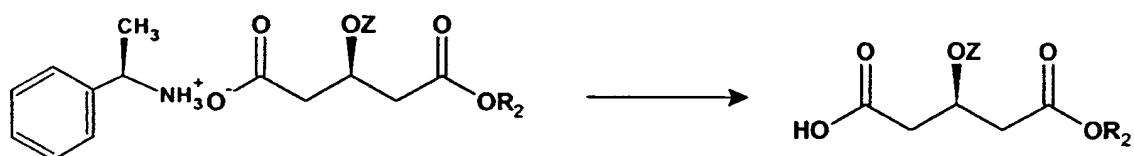
Fórmula

IX

Fórmula X

b) reagir o composto X com um ácido para obter composto XI:

20

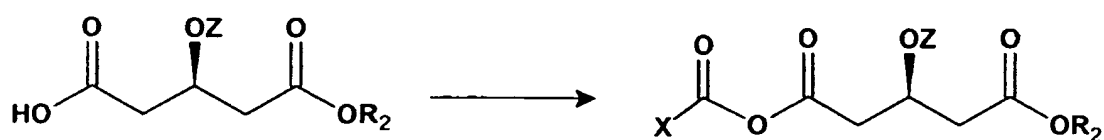


Fórmula X

Fórmula

5 XI

c) reagir composto da formula XI com cloreto de pivaloil para obter composto da formula XII:



10

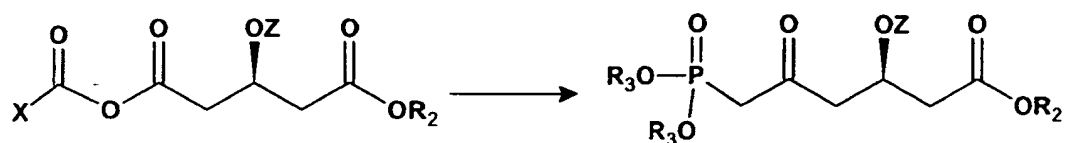
Fórmula XI

Fórmula XII

d) reagir composto da formula XII com:

15

i) um fosfonato para obter um composto da formula I;

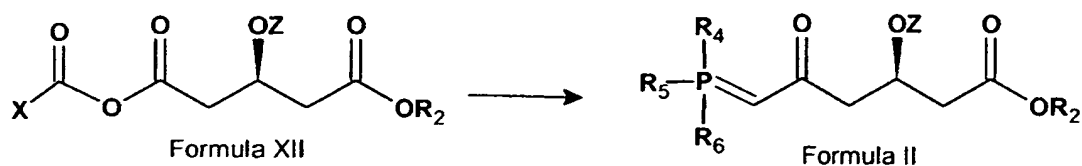


Fórmula XII

Fórmula I

20

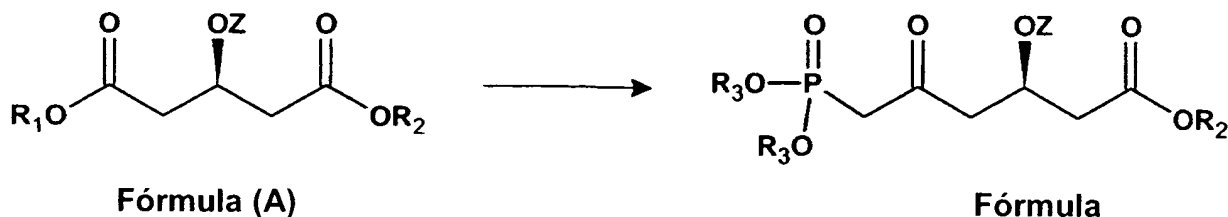
ii) ou alternativamente para obter composto da formula II



e) converter composto da Formula I ou II para uma estatina.

- 5 A presente invenção relata para processos para a produção de intermediários de rosuvastatina quiralmente pura para a preparação de composto da formula (I) e (II), que podem ser usados para a preparação de HMG-CoA inibidor de redutase, o dito processo compreende os passos de:
- a) reagir um sal adequado a uma temperatura da reação de cerca de -60° C a 80° C, com a base quiral do composto da formula (IX) para obter o composto da formula (X);
- 10 b) quebrar composto da formula (X) do passo (a) na presença de ácido mineral a uma temperatura de reação de cerca de 0° C a 50° C, para obter o composto da formula (XI);
- 15 c) reagir o composto da formula (XI) do passo (b) com cloroformato de alcil ou cloreto de pivaloil na presença de base em uma temperatura de reação de -50° C a 0° C, para obter o composto da formula (XII), que é um intermediário para a preparação de composto de formula (I) e (II)

A presente invenção também provém um processo para a preparação do composto da formula (I), compreendendo reagir composto da formula (A) com fosfonato de dialcil na presença de base com haloide de metal terra alcali ou alcalino.



(I)

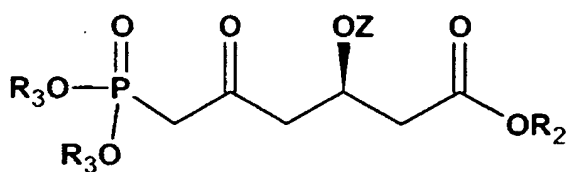
Ainda em outra concretização a invenção provém um composto quiralmente puro da formula (X). A presente invenção também provém a preparação do composto de (XII).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- 5 Como usado neste documento, o termo “alcil” refere-se para um radical de cadeia de hidrocarbonos lineares ou em ramos, consistindo de átomos de carbono e hidrogênio, não contendo insaturado, tendo de um a oito átomos de carbono, e que é fixado para o resto da molécula por uma ligação simples, exemplo, metil, etil, n-propil, 1-metiletil (isopropil), n-butil, n-pentil, 1,1-dimetiletil (t-butil) e semelhantes. Preferencialmente, o grupo alcil é um grupo C₁-C₄.
10 Preferencialmente, o grupo alcil é um grupo C₁-C₄, isto é, alcil baixo.

- Como usado neste documento, o termo “alcoxi” denota grupo alcil como definido acima fixado via ligação de oxigênio para o resto da molécula. Exemplos representativos destes grupos são -OCH₃, e -OCH₅ e semelhantes.
15 Preferencialmente, o grupo alcoxi é um grupo C₁-C₄.

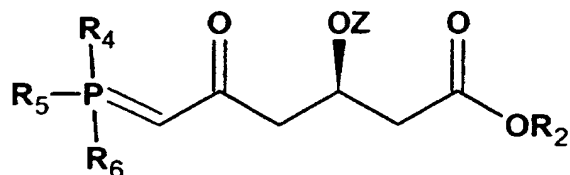
- Os substituídos no “alcil substituído” ou “aril ou fenil substituído” podem ser selecionados de grupos tais como hidroxil, carboxil, alcil (tal como C₁-C₄), alcoxi (tal como C₆-C₁₂), aril, arilalcil (tal como C₆-C₁₂), cicloalcil (tal como C₆-C₁₂) e amino.
20 A presente invenção provém um processo para a preparação do composto da formula (I) tendo a estrutura seguinte:



Fórmula I

- através do intermediário R (+) ou S (-) sal de fenil etilamina de terc-butil
25 hidrogênio 3-hidroxi dietil glutarato e purificação quiral por cristalização, resultando em alta pureza ótica do derivativo de ácido glutárico. Um aspecto da presente é o uso de metal terra álcali ou alcalino no processo de preparação do composto da formula (I), que resulta em alcançar um composto final com menor quantidade de impureza para ser eliminada. Outro aspecto da invenção

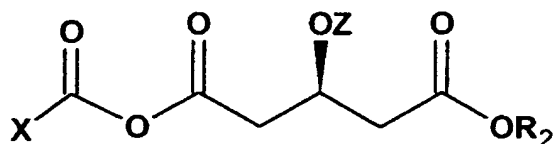
também relata para um processo para preparação do composto quiralmente puro da formula (I) ou formula (II), tendo a seguinte estrutura:



Fórmula II,

5

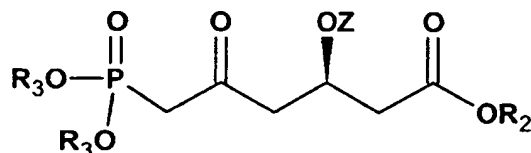
utilizando o composto da formula (XII) tendo a estrutura seguinte:



A invenção relata para processos para a produção de composto quiralmente

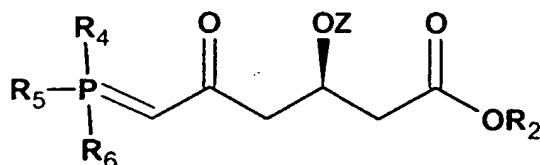
10

puro da formula (I) e formula (II), que podem ser usados para a preparação de HMG-CoA inibidor de redutase,



Fórmula I

e

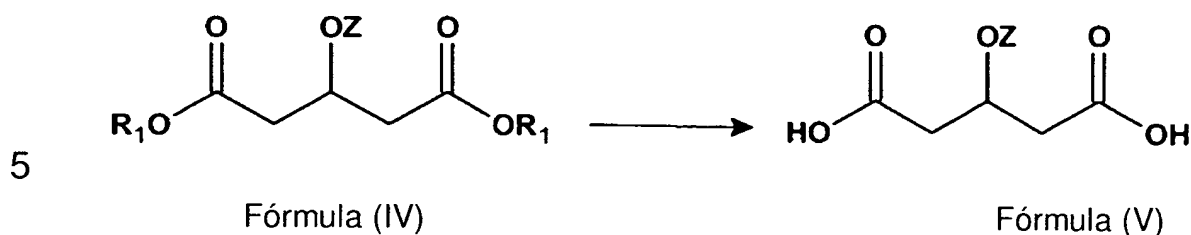


Fórmula II

15

Os compostos da formula (I) e formula (II) podem ser feitos por um processo partindo da Formula (IV). Geralmente, o composto da formula (IV)

possivelmente utilizado como um material de partida para o processo da preparação do composto da formula (V) por hidrolisar o composto da formula (IV) na presença da base como mostrado abaixo:



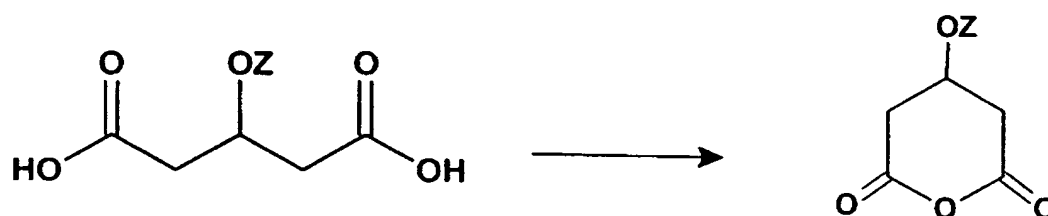
caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí e R₁ ser um
 opcionalmente grupo alcil C₁-C₄ substituído. O grupo de proteção é
 10 preferencialmente um grupo silil, incluindo grupo trialcilsilil, tendo a formula –
 Si(A)₃ onde cada A é independentemente selecionado de grupo C₁-C₆ linear ou
 em ramos alifático ou aromático. Exemplos de grupo silil incluem trietilsilil,
 triisopropilsilil, terc-butildifenilsilil, terc-butildimetilsilil. O grupo silil mais
 preferencial é terc-butildimetilsilil. Exemplos de bases incluem bases de metal
 15 álcali e metal álcali terra. Preferenciais bases são hidróxido de potássio ou
 hidróxido de sódio e mais preferencialmente hidróxido de sódio. O processo
 pode também incluir um solvente. Um solvente adequado que pode ser usado
 é um álcool C₁-C₄. Preferencialmente, o solvente para a hidrólise é metanol. A
 temperatura pode ser de cerca de 30° C a 120° C.

20 Como exemplificado, composto da formula IV é combinado com um
 solvente adequado, tal como metanol, água e uma base, tal como hidróxido de
 sódio. Um preferencial intervalo de temperatura é cerca de 30° C a 130° C. A
 reação da hidrólise é completada em cerca de 1-2 horas. Um sal de coloração
 branca pode ser observado. Um ácido é então acrescentado para converter o
 25 sal do composto V para composto V. Ácido hidrocloreídrico ou ácido sulfúrico
 podem ser usados. A mistura da reação pode então ser extraída com um
 solvente orgânico não misturável a água tal como diclorometano. O solvente
 orgânico pode ser evaporado, tal como sob pressão de menos que uma
 atmosfera ou à temperatura de cerca de 25° C para obter um produto bruto.

Uma temperatura adequada de secagem é cerca de 40° C a 50° C. O produto bruto pode formar uma massa em um hidrocarbono, tal como hexana para obter um produto mais puro. O produto puro pode então ser secado à temperatura elevada, tal como cerca de 40° C a 60° C.

- 5 Um composto isômero da Formula IV é descrito na WO2003/087112, incorporado neste documento por referencia.

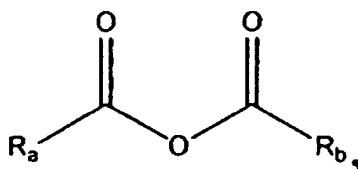
O composto da fórmula (VI) pode ser preparado por cristalização do composto da formula (V) na presença de anidrido de ácido alifático como mostrado abaixo:



Fórmula (V)

Fórmula (VI)

caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxil como descrito acima. O anidrido de ácido alifático pode ter a estrutura seguinte:

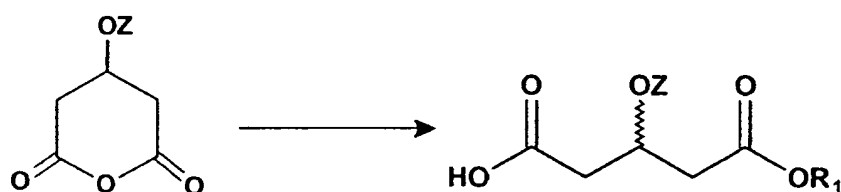


- 15 caracterizada por R_a e R_b serem independentemente selecionados de grupos alquil C₁- C₅. Exemplos de anidridos de ácido incluem anidrido ácido alifático C₁- C₅. Exemplos de tais anidridos ácidos incluem anidrido de ácido fórmico, anidrido de ácido acético, anidrido de ácido propiônico, anidrido de ácido butírico e misturas destes, e mais preferencialmente anidrido acético. A
- 20 temperatura pode ser de cerca de 40° C a 60° C.

- Como exemplificado, composto da fórmula IV pode ser combinado com um anidrido, tal como anidrido acético. A mistura da reação pode então ser aquecida, tal como cerca de 100° C a cerca da temperatura de refluxo para acelerar a reação. A reação geralmente é completada depois de cerca de 1-3
- 25 horas. O anidrido acético remanescente pode ser removido por redução da

pressão a menos que uma atmosfera e/ou aquecimento, tal como a uma temperatura de cerca de 75° C a 80° C. O produto bruto pode ser cristalizado de um hidrocarbono C₅- C₁₂ tal como uma hexana cíclica ou linear. O produto bruto pode ser secado, tanto com reduzida pressão e/ou temperatura elevada de cerca de 30° C a 50° C.

O composto da formula (VII) onde a linha em curva representa uma mistura racêmica de isômeros pode ser preparada incluindo abrir o composto da formula (VI) na presença de álcool como mostrado abaixo:



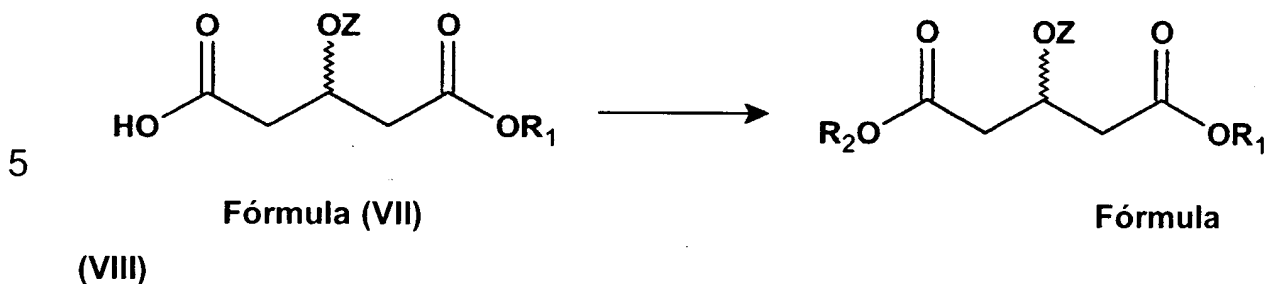
Fórmula (VI)

Fórmula (VII)

caracterizada por Z e R₁ caracterizado por R₁ ser um grupo alcil C₁- C₅ (R₁ ser preferencialmente metil). Os alcoóis usados tem a formula R₁-OH, caracterizado por R₁ ser um grupo C₁- C₅. Exemplos de alcoóis incluem álcool C₁- C₅ tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol, pentanol e mais preferencialmente metanol. Exemplos de base incluem bases de metal álcali e bases de metal alcalino terra, tal como hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos, mais preferencialmente hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio e mais preferencialmente hidróxido de sódio. Uma base não é necessária quando metanol é usado como solvente.

Como exemplificado, composto da formula VI é combinado com um álcool C₁- C₅ tal como metanol e a mistura da reação é aquecida para acelerar a reação. O aquecimento pode ser conduzido para uma temperatura de cerca de 60° C a 65° C. O produto pode então ser extraído com um solvente orgânico não miscível em água, tal como diclorometano. O produto pode ser recuperado por remoção do solvente (exemplo diclorometano), tanto como por evaporação.

Esterificação de Yamaguchi do composto da formula (VII) é conduzida na presença de álcool tendo a formula R₂-OH com base e opcionalmente um agente de acoplamento rendendo o composto da formula VIII, como mostrado abaixo:



10 caracterizada por Z ser como descrito acima e R₁ e R₂ serem independentemente, opcionalmente, substituído alcil de 1-4 átomos de carbono. Exemplos de alcoóis tendo a formula R₂-OH incluem álcool onde R₂ é um álcool C₁- C₅ tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, iso-butanol, terc-butanol, pentanol e mais preferencialmente metanol. Bases tais como aminas orgânicas, ambas aminas aril e alcil e heterocíclicos de

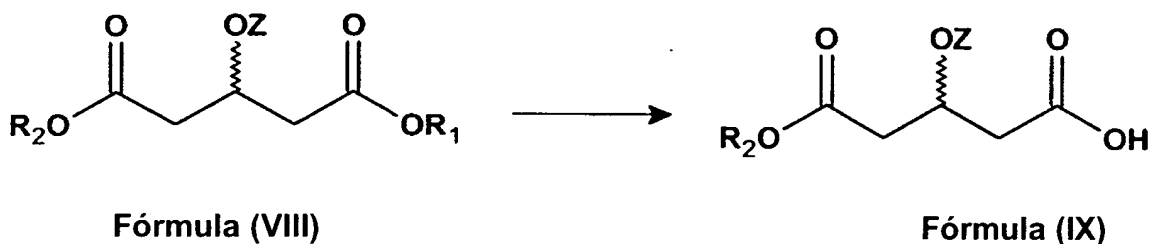
15 nitrogênio opcionalmente substituído com grupos aril e alcil podem ser usados. Exemplo de uma base é DMAP. Aminas da formula NR₃ preferencialmente caracterizadas por os grupos (R) serem independentemente selecionados de alcil C₁₋₆ e aril C₆-C₁₂. R₁ e R₂ são preferencialmente diferentes um do outro para permitir hidrólise seletiva do composto da formula VIII. Preferencialmente

20 R₂ é um grupo butil e R₁ é um grupo metil.

Como exemplificado, o composto da Formula (VII) pode ser combinado com um solvente tal como diclorometal e resfriado. Então, um agente de acoplamento, tal como DCC, t-butanol ou outro álcool e a base catalística, tal como dimetilaminopiridina são combinados com a mistura da reação. A mistura

25 da reação é então agitada para obter composto da formula VIII. a mistura da reação pode então ser evaporada e dissolvido o resíduo em um hidrocarbano tal como tolueno. O tolueno pode então ser evaporado para obter um resíduo.

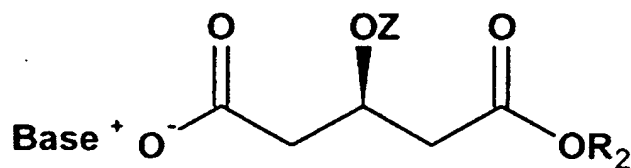
O composto formula (IX) é preparado por hidrólise seletiva do composto da formula (VIII) na presença de base, como mostrado abaixo:



caracterizada por Z, R₁ e R₂ serem como descrito acima. Exemplos de bases
 5 incluem metal álcali e metal álcali terra, mais particularmente hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio e mais preferencialmente hidróxido de sódio. A reação pode ser conduzida pelos seguintes solventes: alcoóis C₁- C₅. A temperatura pode ser de cerca de 35° C a 120° C.

Como exemplificado, composto da Formula VIII onde R₂ é um grupo t-
 10 butil e R₁ é um grupo metil é combinado com um álcool C₁- C₄ tal como etanol e uma base de metal álcali ou metal alcalino terra, tal como hidróxido de sódio ou potássio. A mistura da reação é aquecida para acelerar a reação, tal como a uma temperatura de cerca de 35° C a 120° C, preferencialmente cerca de 40° C a 60° C. Pelo processo Batchwise adição da base pode ser usada para
 15 permitir formação de diácido (tal como 4% solução em 1a1,2 equivalentes molar em modo de lote, adição lenta). O material de partida preferencialmente tem um éter t-butil, onde o éter metil é hidrolisado, mas não o éter t-butil da reação, Depois da reação, água pode ser acrescentada na mistura da reação seguida por um solvente não miscível em água tal como tolueno. A camada
 20 aquosa pode ser acidificada para mover o composto orgânico da camada de tolueno, de qual este pode ser recuperada por evaporação do tolueno.

A presente invenção também pode prover um sal, tendo a formula seguinte:



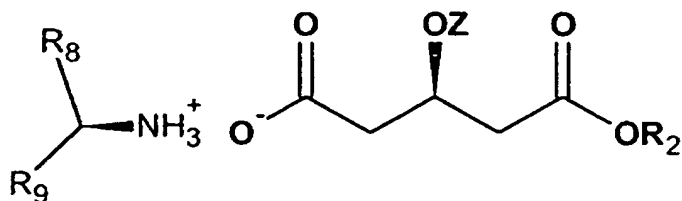
25 Caracterizada por a base ser uma base quiral;

Caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxi e R₂ ser um grupo alcil de 1-5 átomos de carbono.

Preferencialmente, a base quiral é uma amina. Preferencialmente, R₂ é t-butil.

Com bases amina quiral, o sal pode ter a estrutura seguinte:

5



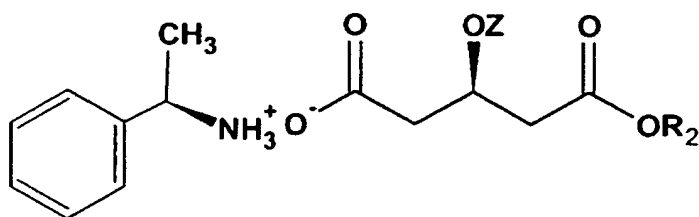
caracterizado por Z e R₂ serem os mesmos como descrito acima, caracterizado por R₈ e R₉ serem diferentes e cada um ser independentemente selecionados de grupo composto de alcil C₁₋₁₅ e aril C₆ a C₁₂. Preferencialmente, R₈ é alcil C₁₋₁₅, mais preferencialmente, alcil C₁ a C₄ e R₉ é um aril. C₆ a C₁₂, mais preferencialmente, fenil. Mais preferencialmente R₈ é metil e R₉ é fenil.

10

Preferencialmente, a base é um fenilalcilamina. Mais preferencialmente, o fenilalcilamina é selecionado de um grupo de 1-feniletilamina, 1-fenilpropilamina, 1-fenilisobutilamina, 1-fenilbutilamina e 1-fenilpentilamina.

15

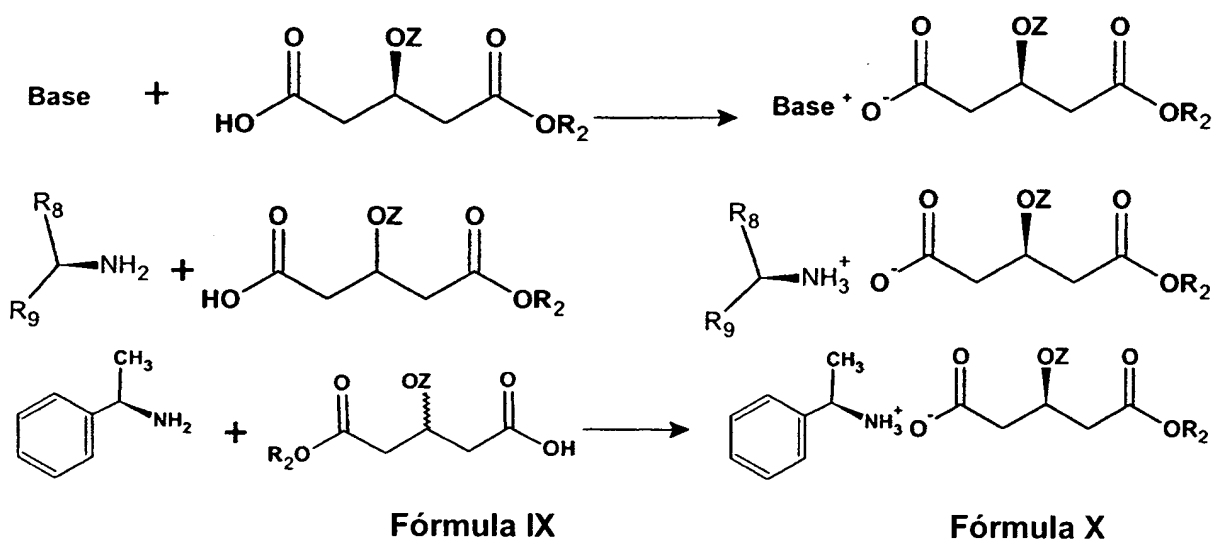
Mais preferencialmente, a amina é R(+)-feniletilamina ou S(-)-feniletilamina. O sal R(+)-feniletilamina tem a estrutura seguinte:



Composto X

Os sais acima podem ser preparados por combinação do composto da formula IX com uma base quiral como descrito acima, de acordo com o esquema seguinte (mostrando do composto geral para o composto mais específico).

20



TBDMS = terc-butildimetilsilil

5

(R₈ e R₉ são grupos como descrito acima). Preferencialmente, a base é R(+)-feniletilamina ou S(-)-feniletilamina, mais preferencialmente R(+)-feniletilamina.

Preferencialmente, a base quiral é na quantidade de 1-2 equivalentes molar baseado no composto da formula (IX).

10

A reação pode ser conduzida em um solvente selecionado de grupo de solventes de álcool alifático C₁ – C₄, tal como álcool metanol, etanol, isopropil, álcool n-butanol e álcool t-butil, preferencialmente álcool isopropil; hidrocarbonos aromático ou alifático C₆ – C₁₀, tal como tolueno, benzeno, hexanas e ciclohexana; éter alifático C₂ – C₈, tal como metil acetato, etil acetato, t-butilacetato e isopropil acetato; éters C₄ – C₈, tal como éter metil t-butil e tetrahydrofuran e solvente clorinado (alcil C₁ – C₆ substituído com 1-4 átomos de cloro) tal como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono, tetracloroetilene e tetracloroetano. Preferencialmente, o solvente é isopropanol.

15

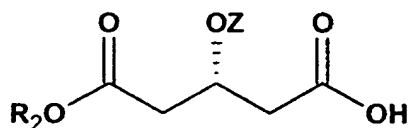
20

A temperatura da reação para formação de sal é preferencialmente cerca de -60° C a 80° C, mais preferencialmente cerca de 0° C a 70° C. Se a temperatura aumentar acima de 30° C pode resultar numa perda de rendimento; se a temperatura da reação for abaixo de cerca de 0° C, a razão

de reação fica mais lenta. Preferencialmente, a temperatura para formação de sal é cerca de 0° C a 30° C.

Como exemplificado, composto IX é combinado com um solvente adequado, tal como um álcool, C₁ – C₅, preferencialmente, isopropil e uma base de amina quiral, preferencialmente, R(+) feniletil amina. A mistura da reação pode ser mantida até observar um sal de coloração branca. A mistura da reação pode ser aumentada, depois de observado o sal, tal como para uma temperatura de cerca de 60° C a 70° C, para obter uma solução, seguido por cristalização. A cristalização pode ser conduzida por resfriamento a uma temperatura de cerca de 10° C a 30° C. O produto pode então ser secado. A secagem pode ser conduzida à pressão de menos que uma atmosfera ou à temperatura elevada, tal como cerca de 30° C a 50° C. O processo de purificação quiral pode ser repetido muitas vezes como ilustrado no exemplo 7 onde o resíduo oleoso obtido da primeira purificação quiral é dissolvido em um álcool e o processo é repetido.

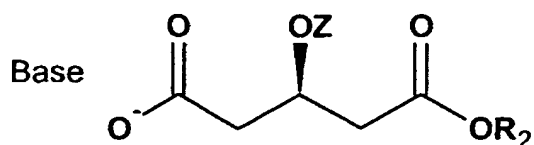
O isômero do composto IX remanescente no líquido-mãe pode também ser reciclado. Este isômero tem a seguinte estrutura:



O isômero indesejável pode ser reciclado por racemização, por exemplo, por reação com uma base, tal como um hidróxido de metal alcali ou metal alcalino terra, incluindo hidróxido de sódio.

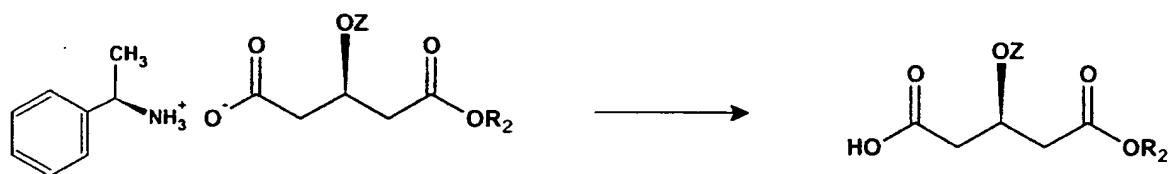
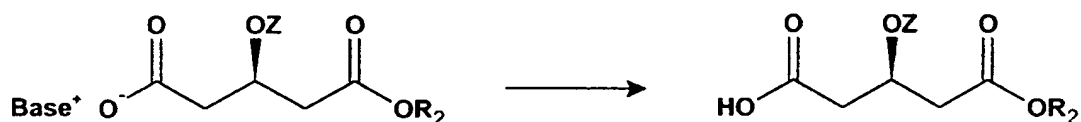
Como exemplificado, o líquido-mãe contendo o isômero pode ser extraído com um solvente, tal como um hidrocarbono aromático C₆–C₁₂, preferencialmente tolueno, particularmente a pH acidificado. Um álcool C₁ – C₄, preferencialmente, sob condições seca, pode ser acrescentado no tolueno. A base é acrescentada para racemizar o isômero. A temperatura pode ser aumentada para acelerar a reação, tal como de cerca de 30° C a 50° C. O produto racemizado pode então ser acidificado para converter o sal para um ácido livre. Este pode ser extraído com um solvente orgânico tal como diclorometano. O produto pode então ser recuperado por remoção do solvente.

Uma concretização da invenção inclui um processo para a preparação do composto da formula (XI) compreendendo reagir o sal da estrutura

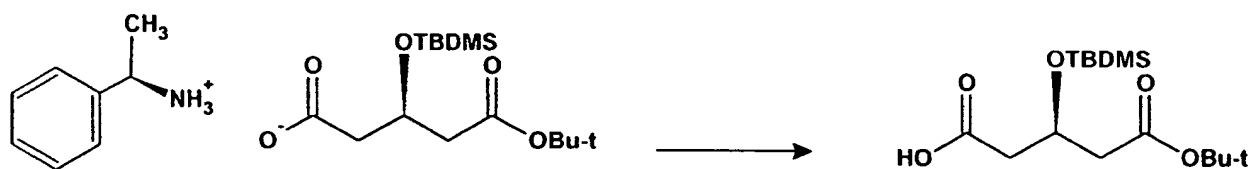


- 5 com um ácido tal como um ácido hidroclicó. O sal pode ser formado com uma base de amina quiral.

A ilustração seguinte do esquema (mostra com composto geral (em cima) e com compostos mais específicos);



10



TBDMS = terc-butidimetilsilil

por tratamento do sal com um ácido, caracterizado por Z ser um grupo protetor hidroxi e R₂ ser um opcionalmente substituído alcil de 1-5 átomos de carbono. O grupo protetor hidroxi Z é preferencialmente um grupo silil, incluindo grupo trialcilsilil tendo a formula -Si(A)₃ onde cada A é independentemente

selecionado de um grupo alifático ou aromático linear ou em ramos C1 – C6. Exemplos de grupos silil incluem trietilsilil, triisopropilsilil, terc-butildifenilsilil, terc-butildimetilsilil. O grupo silil é mais preferencialmente terc-butildimetilsilil.

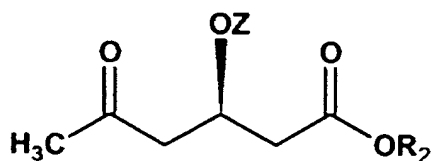
5 A reação preferencialmente acontece (incluindo com outros sais incluindo Xa e Xb) na presença de um solvente de reação. Preferencialmente, o solvente é um solvente não miscível em água. Água é preferencialmente usada como um solvente da reação.

10 Ácidos adequados incluem, por exemplo, ácido hidrolórico e ácido acético, preferencialmente em solução aquosa. Ácidos orgânicos alifáticos C1-C8 tais como ácidos fórmico e acético podem também ser usados. Ácido hidrolórico diluído pode ser usado na concentração no intervalo de 1N a 10N, mais preferencialmente 1N-2N e ácido acético diluído podem ser usados em um intervalo de 5% - 10%. Preferencialmente, ácido acético diluído é usado em uma quantidade de cerca de 1-2 equivalentes, baseado no composto da fórmula (X). A temperatura da reação é preferencialmente cerca de 0° C a 50° C, mais preferencialmente, cerca de 0° C a 30° C.

20 Como exemplificado, composto da formula X é combinado com sal tal como cloreto de sódio para obter saturação e um ácido tal como ácido hidrolórico. A mistura da reação é agitada e é extraído com um solvente orgânico não miscível em água, tal como diclorometano. O solvente pode ser removido por evaporação para obter um resíduo.

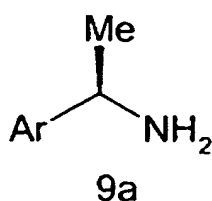
25 O composto da formula XI obtido é puro enantiomericamente, preferencialmente, pelo menos cerca de 90% puro enantiomericamente, mais preferencialmente cerca de 95% puro enantiomericamente e mais preferencialmente cerca de 99% puro enantiomericamente.

A presente invenção também inclui um processo para preparar o isômero-R puro quiral composto da fórmula:



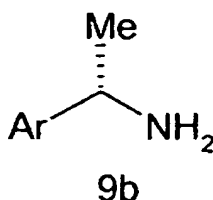
Fórmula 6 - R₂ é preferencialmente t-butil

pela reação, uma mistura racêmica tem pureza quiral menor que a desejada, tal como menos que 90%, com um composto (R) —(+)-fenilatilamina da formula 9a, tendo a seguinte estrutura:



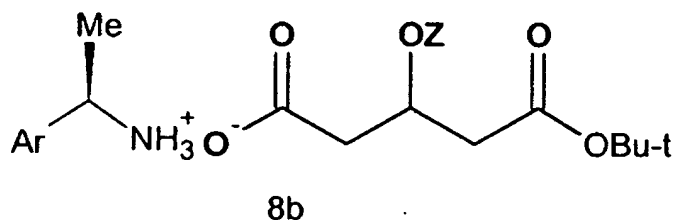
5

ou um composto (S)-(-)-feniletilamina da formula 9b, tendo a seguinte estrutura:



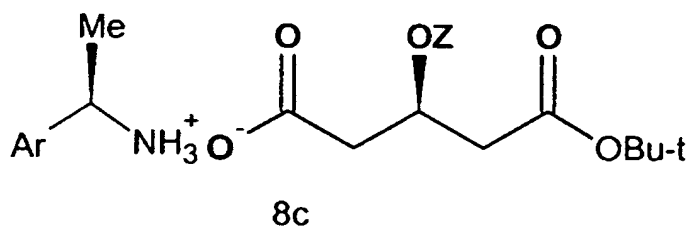
A resolução compreende combinar o composto para purificar com uma razão quiral de cerca de 80:20 a 85:15 com composto da formula 9a ou 9b para dar um sal da formula 8b, tendo a estrutura seguinte:

10



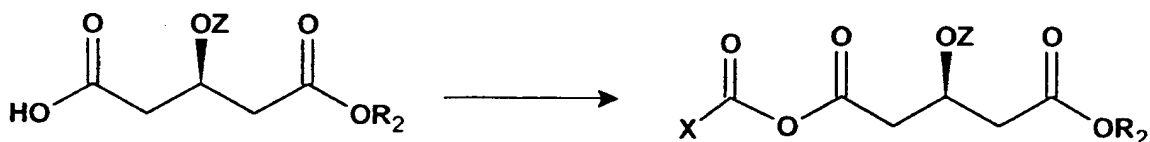
um solvente alifático alcoólico é um álcool C₁- C₄ selecionado de grupo composto de: como metanol, etanol, álcool isopropil, álcool n-butil e álcool t-butil, mais preferencialmente, álcool isopropil. O composto da formula 9a é usado em uma razão molar de cerca de 1 a 2 para o composto da formula 6a a uma temperatura de cerca de 0° C a 70° C. O produto obtido é cristalizado para dar um sal quiralmente puro da formula 8c, tendo a estrutura seguinte:

15



O sal da formula 8c é hidrolisado em meio aquoso, usando um ácido mineral para dar o composto da formula 6 com pureza quiral de cerca de 99% a 100%, mais preferencialmente, cerca de 99,5% a 99,8% como medido por HPLC quiral. O ácido mineral pode ser: um ácido hidrolórico diluído ou ácido sulfúrico diluído. Preferencialmente, ácido hidrolórico diluído é usado. O ácido hidrolórico é acrescentado um uma quantidade de cerca de 1 a 2 equivalentes com relação ao composto da formula 8c, a uma temperatura de cerca de 0° C a 50° C, preferencialmente cerca de 0° C a 30° C.

Ainda outra concretização da invenção inclui um processo par preparar o composto da formula (XII) incluindo reagir com o composto da formula (XI) ou um composto da formula $R_f\text{CO-Y}$ na presença de base, como mostra abaixo.



Fórmula (XI)

Fórmula (XII)

caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí, como descrito acima e R_2 ser da mesma maneira, como descrito acima; e X é um grupo alcoxi de C_1 a C_5 átomos de carbono ou um opcionalmente grupo alcil substituído de C_1 a C_5 átomos de carbono, caracterizado por R_f referir-se para um grupo alcil C_1 - C_6 , Y ser halógeno. O cloroformato de alcil tem a formula $R_e\text{OCOCl}$., caracterizada por R_e referir-se para um grupo alcil C_1 - C_6 . Preferencialmente, C_1 - C_2 . Preferencialmente, R_f é um grupo alcil C_1 - C_6 , mais preferencialmente, C_2 - C_4 e mais preferencialmente, t-butil e Y é, preferencialmente, C_1 .

Preferencialmente, o composto da formula R_fCO-Y , tal como pivaloilcloreto é usado em uma quantidade de cerca de 1 a 5 equivalentes baseado no composto da formula (XI), mais preferencialmente, 1-2
5 equivalentes, baseado no composto da formula (XI).

O solvente da reação pode ser pelo menos um dos solventes alcoólicos alifáticos $C_1- C_4$, tal como metanol, etanol, álcool isopropil, n-butanol e álcool t-butil, preferencialmente, álcool isopropil; hidrocarbono aromáticos e alifáticos $C_6- C_{10}$, tal como tolueno, benzeno, hexanas e ciclohexanas; éteres alifáticos
10 $C_2- C_8$, tal como metil acetato, etilacetato, t-butilacetato e isopropil acetato; éteres, tal como éter metil t-butil e tetraidrofuran e solvente clorinado (substituído alcil $C_1- C_6$ com 1-4 átomos de cloro), tal como diclorometano, diclorometano, clorofórmio e tetracloreto de carbono, tetracloroetil e tetracloroetano.

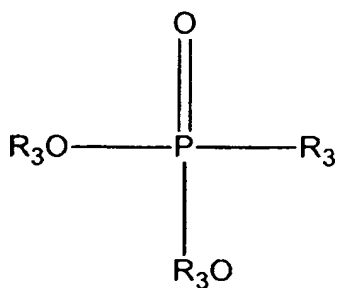
15 Como uma base, aminas orgânicas são preferenciais. Particularmente, aminas, tal como trialcilamina da formula $NR_aR_bR_c$ preferencialmente caracterizadas por R_a , R_b , e R_c serem independentemente selecionadas de grupo alcil C_{1-6} , mais preferencialmente C_{1-4} e mais preferencialmente C_2 pode ser usado, preferencialmente em uma quantidade de cerca de 1-3
20 equivalentes.

A reação pode ser conduzida a um intervalo de temperatura de $-50^\circ C$ a $50^\circ C$. Se a temperatura elevar-se acima de $50^\circ C$, um sub produto pode ser produzido e também se a temperatura da reação ficar abaixo de cerca de $-50^\circ C$, a razão da reação diminui. Preferencialmente, intervalos de temperatura são
25 de $-50^\circ C$ a $0^\circ C$ e mais preferencialmente cerca de $-50^\circ C$ a $0^\circ C$ e muito mais preferencialmente $-50^\circ C$ a $-20^\circ C$.

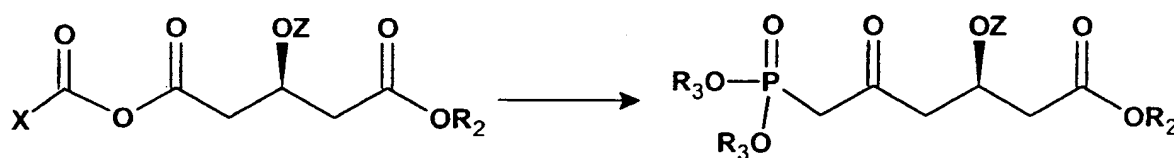
Em uma concretização, composto da Formula XI é combinado com um composto da formula R_fCO-Y tal como cloreto de pivaloil e um solvente orgânico. Um hidrocarbono aromático ou alifático $C_6- C_{10}$, tal como tolueno ou
30 um hidrocarbono clorinado $C_1- C_6$ tal como diclorometano ou dicloroetano é adequado. A reação é então resfriada de $50^\circ C$ para $-20^\circ C$, para que uma base tal como um trialcilamina seja acrescentado. $NR_aR_bR_c$ preferencialmente

caracterizado por Ra, Rb e Rc serem independentemente selecionadas de grupo alcil C₁₋₆, mais preferencialmente C₁₋₄ e mais preferencialmente C₂. A temperatura então é aumentada e a reação se extingue, tal como por adição de água. Composto da Formula XII pode então ser recuperado da camada orgânica. A camada orgânica pode ser separada e evaporada, tal como sob pressão de menos que uma atmosfera para obter composto da formula XI como um resíduo.

O composto da formula (I) pode ser preparado por reação do composto da formula (XII) com um sal de dialcil alcilfosfonato da formula geral:



como mostrado abaixo:



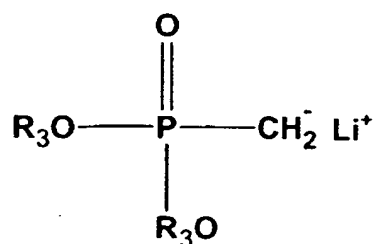
15

Fórmula (XII)

Fórmula (I)

caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí, como descrito acima; R₂ e R₃ são independentemente, um opcionalmente alcil de 1-4 átomos de carbonos substituídos; X é um grupo alcoxi de C₁ a C₅ átomos de carbono ou um opcionalmente grupo alcil de C₁ - C₅ carbonos substituídos. Preferencialmente, R₃ e R₃' são grupos metil. Para formar o reagente Witting (ylide), o fosfonato descrito acima é suspenso em um solvente, tal como éter dietil ou THF (tetraidrofuran) e uma base forte, preferencialmente um aril C₁ - C₈ ou base de meta alcil, tal como os reagentes de lítio orgânico fenillítio ou n-butillítio é acrescentado. O sal de lítio tem a estrutura seguinte:

20

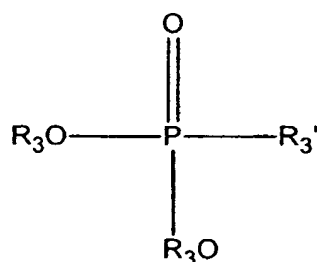


O processo pode incluir os passos de: a) combinar uma primeira solução contendo alcil C₁ – C₈ ou metal aril tal como um alcillítio, exemplo n-butil lítio ou fenillítio com uma mistura contendo fosfonato de dialcil e um solvente tal como tetraidrofuran para formar uma mistura da reação e b) adicionar uma segunda solução contendo o composto da formula (XII) na mistura da reação obtida no passo a). A solução contendo o composto da formula (XII) é preferencialmente acrescentada na mistura da reação por um período de tempo de cerca de 5 a 90 minutos. A reação pode ser realizada a uma temperatura no intervalo de -110° C a 0° C. Entretanto, se a temperatura subir acima de -50° C, sub produto pode ser obtido e também se a temperatura da reação ficar abaixo de -110° C, a razão da reação diminui. Dessa forma, o intervalo de temperatura ótimo da reação é -110° C a -50° C.

Preferencialmente, um fosfonato de dialcil C₁ - C₈ é usado, e mais preferencialmente dimetil metilfosfonato é usado no processo da invenção, preferencialmente em uma quantidade de cerca de 1-5 equivalentes baseado no composto da formula (XII), mais preferencialmente 2-4 equivalentes.

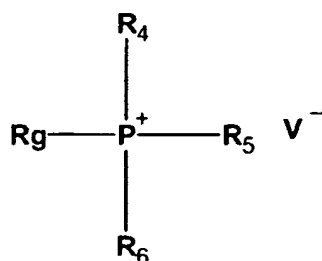
Preferencialmente, o solvente é selecionado de solvente alcoólico alifático C₁ – C₄, um aromático C₆ – C₁₀ e hidrocarbono alifático C₅ - C₈, um éter alifático C₂ - C₈, um éter C₄ - C₈ (incluindo compostos cíclicos) e um solvente alifático C₁ – C₆ com um, dois ou três átomos de carbono. Exemplos de tais solventes incluem tolueno, benzeno, xileno, ciclohexana; éteres, éter de metil t-butil, e tetraidrofuran. Preferencialmente, o solvente é tetraidrofuran . Bases adequadas incluem bases de lítio alcil C₁ - C₈, tal como n-butil lítio, preferencialmente na quantidade de 1-5 equivalentes baseado no composto da formula (XII), mais preferencialmente na quantidade de 3-4 equivalentes.

Como exemplificado, um composto da formula:



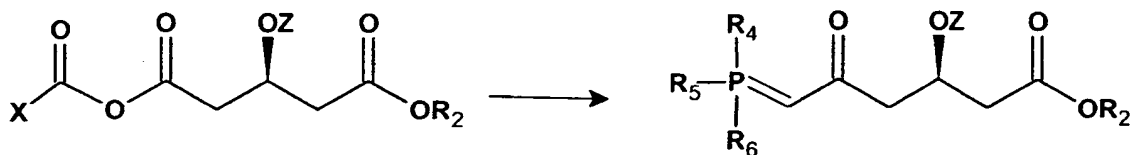
- Como descrito acima, preferencialmente dimetilmetilfosfonato é combinado com um solvente adequado tal como um éter C₄-C₈ tal como tetraidrofurano. A
- 5 mistura da reação é então resfriada antes da adição de uma base forte, tal como um reagente organolítico, tal como fenillítio ou n-butillítio. A reação é mantida para obter formação de anion. Composto da Formula XII é então acrescentado na mistura da reação, preferencialmente no mesmo solvente. A
- 10 mistura da reação é obtida quando a reação é completada. A reação pode ser extinta por adição de cloreto de amônia. A reação pode ser realizada a uma temperatura preferencial de cerca de -70° C a -80° C. Depois, a mistura da reação pode ser aquecida, tal como para cerca de 25° C e o pH ajustado para cerca de 5 a 6 com um ácido tal como HCl. O produto, composto da formula um
- 15 tolueno pode então ser evaporado para obter o produto.

O composto da formula (XII) pode também ser utilizado para preparar a Formula (II) por reação do composto da formula (XII) com triarilfosfônio alcilhaloide da formula geral:



20

na presença de base, como mostrado abaixo:



Fórmula (XII)

Fórmula (II)

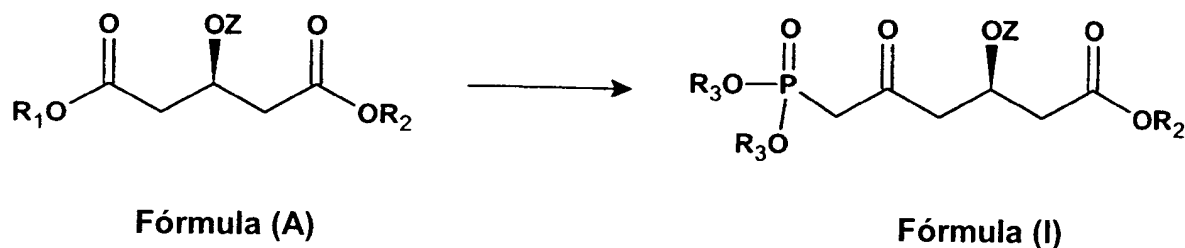
caracterizada por Z ser um grupo protetor hidroxí, como descrito acima e R₂ ser
 opcionalmente alcil de 1-4 átomos de carbono substituído; X ser um grupo
 5 alcoxi de C₁ a C₅ átomos de carbono ou um opcional grupo alcil de C₁ a C₅
 átomos de carbono substituído; R₄, R₅ e R₆ independentemente são
 selecionados de grupo alcil de C₁-C₆, preferencialmente grupos fenil ou fenil
 substituído e R₈ é um grupo . C₁-C₆ caracterizado por V ser haloíde, exemplo,
 Cl, Br, I, preferencialmente Br. Preferencialmente, o triarilfosfônio alcilhaloíde é
 10 trifenilfosfônio metilbromíde. Preferencialmente, o triarilfosfônio alcil haloíde, tal
 como trifenilfosfônio metilbromíde, está presente em uma quantidade de cerca
 de 1-5 equivalentes baseado no composto da fórmula (XII), mais
 preferencialmente 2-4 equivalentes.

O processo pode incluir os passos de: a) combinar uma primeira solução
 15 contendo n-butil lítio com uma mistura contendo dialcil fosfonato e
 tetraidrofurano para formar uma mistura da reação e b) adicionar uma segunda
 solução contendo o composto da fórmula (XII) na mistura da reação obtida no
 passo a), a uma temperatura de cerca de -55° C a -50° C. A solução contendo
 o composto da fórmula (XII) é preferencialmente acrescentada para a mistura
 20 da reação por um período de cerca de 30 a 120 minutos. A reação é
 preferencialmente mantida a cerca de -55° C a -50° C.

Preferencialmente, o solvente é selecionado de solvente alcoólico
 alifático C₁- C₄, aromático C₆- C₁₀ e hidrocarbono alifático C₅- C₈, um éter
 alifático C₂- C₈, um éter C₄- C₈ (incluindo composto cíclico) e um solvente
 25 alifático C₁- C₆ com um, dois ou três átomos de carbono. Exemplos específicos
 de tais solventes incluem hidrocarbonos alifáticos e aromáticos, tais como
 tolueno, benzeno, xileno e cicloexano; e éteres tais como éter metil t-butil e
 tetraidrofurano, preferencialmente tetraidrofurano. O alcillítio C₁- C₈ tal como N-
 butil lítio ou outro metal alcil C₁- C₈ pode ser usado como uma base,

preferencialmente na quantidade de 1-5 equivalentes baseado no composto da formula (XII), mais preferencialmente na quantidade de 3-4 equivalentes.

O composto da formula (I) pode também ser preparado de composto da Formula (A) por reação do composto da formula (A) com dialcil fosfonato na
5 presença da base com álcali ou haloide de metal alcalino terra.



10 caracterizado por Z ser o mesmo como descrito acima e R₂ e R₃ são independentemente, opcionalmente alcil de 1-5 átomos de carbono substituído, preferencialmente C₁- C₄.

15 Preferencialmente, um dialcil fosfonato C₁ a C₄ é usado, mais preferencialmente, dimetil metilfosfanato é usado. Preferencialmente, dialcil fosfanato é usado na quantidade de 1-5 equivalentes, baseado no composto da formula (A), mais preferencialmente 2-5 equivalentes é usado.

20 Opcionalmente, a reação acontece em um solvente. Preferencialmente, o solvente é selecionado de solvente alcoólico alifático C₁- C₄, um aromático C₆- C₁₀ e hidrocarbono alifático C₅- C₈, um éter alifático C₂- C₈, um éter C₄- C₈ (incluindo composto cíclico) e um solvente alifático C₁- C₆ com um, dois ou três átomos de cloro. Exemplos de tais solventes incluem tolueno, benzeno, xilene, hexana e cicloexana, éter metil t-butil e tetraidrofuran, e misturas destes. Preferencialmente, o solvente é tetraidrofuran.

25 Preferencialmente, a base é um metal alcil C₁ a C₈. Preferencialmente, a base é n-butil lítio. Preferencialmente, a base é usada na quantidade de 1-5 equivalentes, baseado no composto da formula (A), mas preferencialmente na quantidade de 3-4 equivalentes.

Preferencialmente, o catalisador é um álcali ou haloide de metal alcalino terra. Preferencialmente, o metal álcali é lítio. Preferencialmente, o metal alcalino terra é magnésio. Preferencialmente, o catalisador é selecionado de

cloreto de lítio anidros, brometo de lítio, iodeto de lítio, cloreto de magnésio, brometo de magnésio, iodeto de magnésio e mistura destes. Mais preferencialmente, o catalisador é cloreto de lítio anidro. Preferencialmente, o catalisador é usado na quantidade de 0,5 - 5 equivalentes, baseado na
5 quantidade do composto da formula (A).

Opcionalmente, o processo compreende adicionar uma primeira solução composta de uma base na mistura, contendo dialcil fosfanato, um catalisador e um solvente seguido por adição de uma segunda solução composta do composto da formula (A). Preferencialmente, a base é n-butil lítio.
10 Preferencialmente o catalisador é um halóide álcali ou de metal terra alcalino. Preferencialmente, o solvente é tetraidrofuran. Preferencialmente, a adição da primeira solução é a cerca de -110° C a -50° C. Preferencialmente, a adição da segunda solução leva cerca de 5 a 180 minutos.

A reação pode ser realizada a uma temperatura no intervalo de -110° C
15 a 0° C. Entretanto, aplicações podem encontrar que se a temperatura aumentar acima de -50° C, subproduto pode ser produzido e também se a temperatura da reação for abaixo de cerca de -110° C, a razão de reação diminui. Desta maneira, o intervalo de temperatura ótima da reação é -110° C a -50° C.

A presente invenção relata o processo para produção de intermediários rosvastatina quiralmemente pura, que podem ser usadas para preparação de
20 inibidor redutase de HMG-CoA, dito processo compreende os seguintes passos de:

A presente invenção é direcionada para um processo de preparação do composto da Formula (I) e Formula (II), dito processo compreende os passos
25 de:

- a) Reagir um sal adequado com a base quiral do composto da formula (IX) para obter o composto da formula (X);
- b) tratar o composto da formula (X) com um ácido, para obter o composto da formula (XI),

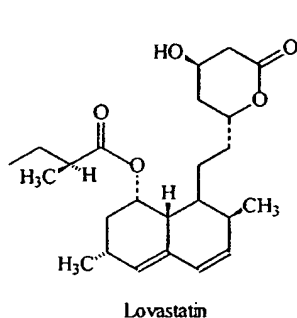
30 reagir o composto da formula (XI) do passo (b) com cloreto de pivaloil na presença de base e em uma temperatura de reação de -50° C a 0° C, para

obter o composto da fórmula (XII). O composto da fórmula (XII) é um intermediário proveitoso para a preparação do composto da fórmula (I) e (II).

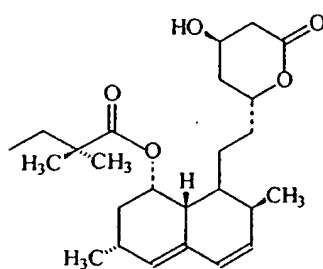
Em qualquer das concretizações dos processos e compostos acima, o grupo R_1 é preferencialmente grupo C_1 - C_4 , mais preferencialmente metil; o grupo R_2 é preferencialmente grupo C_1 - C_4 , mais preferencialmente t-butil; o grupo R_8 e R_9 é preferencialmente um aril C_6 a C_{12} , alcil C_1 - C_{15} , mais preferencialmente R_8 é metil e R_9 é fenil, o grupo Z é preferencialmente um grupo siliil, mais preferencialmente um terc-butildimetilsilil.

Os compostos das fórmulas (I) e (II) preparados pelo processo da invenção pode ser usado para preparar estatinas para tratamento de hiperlipedemia. Estatinas podem ser combinadas com um excipiente farmacologicamente aceitável para preparar composições farmacêuticas.

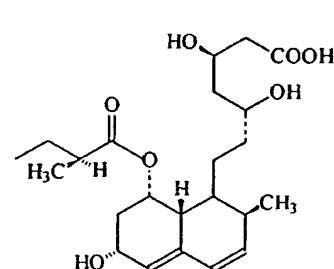
As estatinas que podem ser preparadas incluem as seguintes:



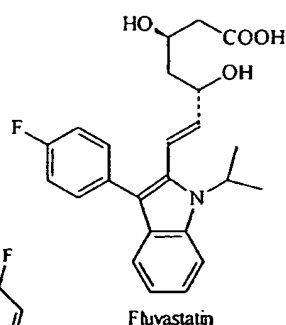
Lovastatin



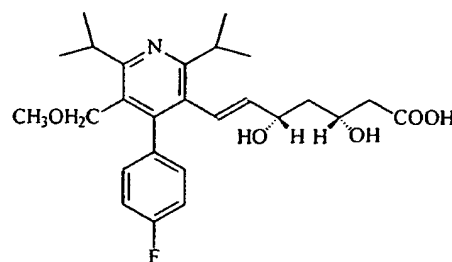
Simvastatin



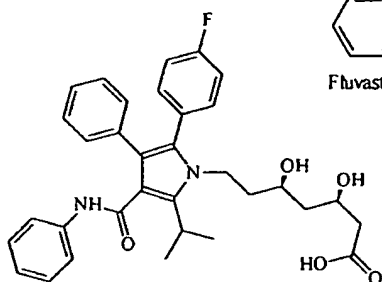
Pravastatin



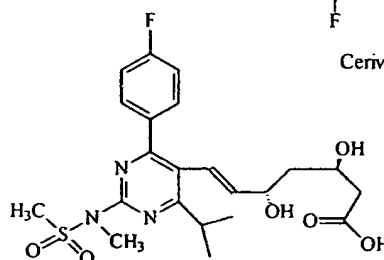
Fluvastatin



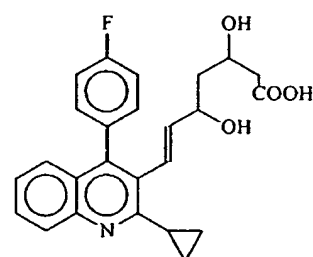
Cerivastatin



Atorvastatin

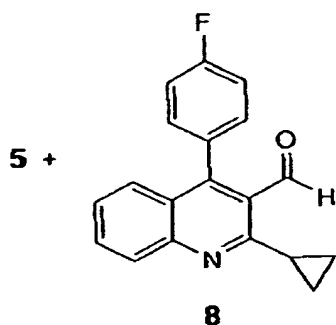


Rosuvastatin



Pitavastatin

Estas estatinas podem ser preparadas por reagir uma cetona ou intermediários de aldeído tendo como estrutura básica da partícula estatina com compostos da Formula I ou II. A reação é uma reação Wittig bem conhecida por qualquer experiente na matéria. Por exemplo, "Helvetica Chemica Acta vol.90 (2007)",
 5 que é incorporado neste documento por referencia, descreve um aldeído de pitavastatina precursor tendo a estrutura:



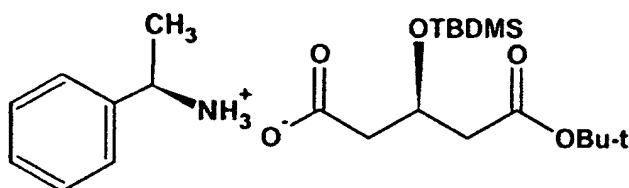
que reage com um fosfonato de silil protetor. Preferencialmente, a estatina é
 10 rosuvastatina.

WO2007/041666 e WO2006/091771, incorporados neste documento por referencia, também descreve preparação de rosuvastatina através de reação Wittig. Depois da reação Wittig, o grupo protetor (Z) é removido, seguido por redução para obter um diol, seguido por hidrólise do éter para obter um sal
 15 farmaceuticamente aceitável.

Tendo descrito a invenção com referência para certas concretizações preferenciais, outras concretizações serão evidentes para um experiente na matéria em consideração da especificação. A invenção é também definida por referência para exemplos seguintes, e descreve em detalhe o processo e
 20 composições da invenção. Será evidente para experientes na matéria que muitas modificações, ambas de materiais e métodos, podem ser praticadas sem se afastar do escopo da invenção.

Dados NMR para composto da formula X-TBDMS

0,12 (d,6H), 0,88(s,9H); 1,46 (s,9H); 1,62 (d,3H); 2,33 (dd,1H); 2,36
 25 (m,2H); 2,48 (q,1H); 2,56 (dd, 1H); 4,41 (q, H); 7,38 (m, 1H); 7,42 (m, 4H)



TBDMS = terc-butilmetilsilil

Fórmula X – TBDMS

Dados de Cromatografia

5 **Para Rosuvastatina Ca**

TAMPÃO: 0,05% Ácido acético glacial pH 3,5 com 5% de hidróxido de amônia

ELUENTE (A): Mistura tampão 60% acetronitrila 35% etanol 5%.

ELUENTE (B): tampão 55% etanol 45%.

10 ELUENTE (C): ETANOL.

COLUNA: Discovery HS C18,3 μ m(150x4,60mm).

FLUXO: 0,5ml/min, VOL INJ.: 10 μ l, Comprimento de Onda:243nm.

TEMP. COLUNA: 20° C, Temp Autoclassificador: 4° C

TEMPO DE DURAÇÃO: 25,0min, Tempo de Equilíbrio :7,0 min.

15 GRADIENTE:

TEMPO	FLUXO	% A	%B	%C	%D	CURVA
0,00	0,5	100	0	0	0	6
15,00	0,5	0	100	0	0	6
20,00	0,5	0	93	7	0	6
25,00	0,5	0	64	36	0	6
25,10	0,5	100	0	0	0	6

Instrumento:

Equipamento de Cromatografia de gás com Detector de Ionização de Luz.

Coluna:

DB espessura do filme 17,30m x 0,53 mm x 1,0 μ m, Agilente C/N: 125-1732

20 ou equivalente.

Condições de Cromatografia:

a)	Temperatura Inicial do Forno	40° C
b)	Tempo de Retenção Inicial	3,0min
c)	Razão de aumento inicial 1	20° C/min
d)	Temperatura do Forno Intermediária 1	160° C
e)	Tempo de Retenção Intermediária 1	10,0 min
f)	Razão de aumento inicial 2	10° C /min
g)	Temperatura do Forno Intermediária 2	210° C
h)	Tempo de Retenção Intermediária 2	10,0 min
i)	Razão de aumento Final	20° C/min
j)	Temperatura do Forno Final	270° C
k)	Tempo de Retenção Final	10,0 min
l)	Temperatura do Injetor	180° C
m)	Temperatura do Detector	300° C
n)	Fluxo do gás transportador (He)	10,0ml/min
o)	Método	Fluxo Constante
p)	Volume de Injeção	1,0 µl
q)	Raio de Rotura	Sem rotura

Temperatura e razão de fluxo podem ser variados para completar os requerimentos adequados do sistema.

5

Diluyente

Acetonitrila

Preparação do sistema de solução adequado

Exatamente pesado cerca de 20 mg de cada: TBDMS-OH, DMMP, MBSG e 19TBPO em um frasco de 10 ml de volume, dissolve e produz o volume com diluyente. A transferência de 1 ml da solução estocada no frasco de 10 ml de volume produziu o volume com diluyente.

10

Sistema de Teste Adequado

Sistema de injeção de solução adequada

Típicos tempos de retenção são cerca de 4 min para pico de TNDMS-OH, cerca de 6,5 min para o pico de DMMP, cerca de 14,5 min para o pico de MBSG e 31,5 min para o pico de 19TBPO.

Preparação da Solução da Amostra

- 5 Exatamente pesado 20 mg de amostra em frasco de 10ml de volume, dissolvido produziu o volume com diluente

EXEMPLOS

Exemplo 1

- 10 **Preparação de 3-hidroxi dihidrogênio glutárico (TBDMS protetor) (diácido protetor) de 3-hidroxi dietil (glutárico TBDMS protetor) através de hidrólise (Formula V de hidrólise da Formula IV)**

- Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 5 litros sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 163 g de 3-hidroxi dietil glutárico (TBDMS protetor) e 815 ml de metanol a 25° C a 30° C, e acrescentado 45,10 g de hidróxido de sódio com 326 ml de água para a massa da reação por período de 1 h a 30° C a 32° C. O material agitado não foi detectado depois de 24 h por TLC. Sal de disódio de coloração branca foi observado. Acrescentado 500g solução 10% de ácido hidrolórico para ajustar o pH da massa da reação para 3,5 para produzir uma solução clara. Acrescentado 275 g de cloreto de sódio para saturar a massa da reação e extrair o produto em 4x650 ml diclorometano, evaporado o solvente sob vácuo a 40° C a 50° C para dar um produto bruto de cor branca que foi também agitado com 600 ml de hexana e filtrado. Secado o produto sob vácuo a 50° C para dar 109 g de produto puro.

Rendimento 81,55%, pureza 94,2% (% por área por GC)

- 25 **Exemplo 2**

Preparação de 3-hidroxi anidrido glutárico (TBDMS protetor) de 3-hidroxi dihidrogenio glutárico (TBDMS protetor) (Formula VI da Formula V)

- Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 2 litros sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 180 g de 3-hidroxi diidrogenio glutárico (TBDMS protetor) e 630 ml de anidrido acético a 25° C a 30° C e refluxo da massa da reação por 2h a 130° C a 135° C. Monitorado por TLC e GC, o material de partida não foi encontrado em 2 h. Anidrido acético foi destilado completamente

a 75° C a 80° C e produto bruto foi cristalizado através de 180 ml de hexana e obteve sob vácuo a 40° C produto puro seco de cor marrom. Obtido 171 g de produto bruto.

Rendimento 100%, Pureza 99,5% (% por área por GC)

5 Exemplo 3

Preparação de racêmico metil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) de 3-hidroxi anidrido glutárico (TBDMS protetor) (Formula VII da Formula VI)

10 Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 2 litros sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 20 g de 3-hidroxi anidrido glutárico (TBDMS protetor), 200 ml de metanol e refluxo da massa da reação por 12h a 60° C a 65° C. Monitorado o progresso da reação por GC, o material de partida não foi detectado. A temperatura da massa da reação foi levada à temperatura ambiente ("RT") e acrescentado 2-3 gotas de ácido hidrolórico e 100 ml de
15 água. Acrescentado cloreto de sódio para saturar a massa da reação a temperatura ambiente. Extraído o produto com 200 ml de diclorometano. A camada aquosa foi extraída com 200 ml de diclorometano e combinado da camada orgânica foi secada sob sulfato de sódio, O solvente foi evaporado para dar 20,0 g do produto.

20 Rendimento 88,4%, Pureza 94,5% (% por área por GC)

Exemplo 4

Preparação de racêmico metil terc-butil 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) de metil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) através de esterificação (Formula VIII da esterificação da Formula VII)

25 Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 100 ml sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 5,0 g de metil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor), 35 ml de diclorometano à temperatura ambiente e aquecida a massa da reação para 0° C, acrescentando 4,1 g de dicicloexilcarbodimida (DCC), 15 ml de terc-butanol, 5,5 g de dimetilaminopiridina. A massa da reação
30 agitada por 40 h à temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por GC, o material de partida não foi detectado depois de 40 h. Filtrado o sólido branco que é DHU (uréia). O solvente foi evaporado do líquido-

mãe e dissolvido em 50 ml de tolueno. A camada de tolueno foi lavada com 3 x 25 ml de ácido hidrolórico 10% para remover excesso de dimetilaminapiridina à temperatura ambiente. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de salmoura seguida por secagem por sulfato de sódio. O solvente foi evaporado para
5 completar a secagem para dar o composto titulado 4,3 g.

Rendimento 71,31%, Pureza 88,63% (% por área por GC)

Exemplo 5

Preparação de racêmico terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) de racêmico metil terc-butil 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor)

10 (hidrólise da Formula VIII)

Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 2,0 litros sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 100 g de metil terc-butil 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) e 500 ml de etanol absoluto a 25° C a 30° C. A temperatura da massa da reação foi aumentada para 48° C a 52° C por um período de 3,0
15 h. O lote marcado foi preferido para permitir formação de diácido. A massa da reação foi agitada por 7 a 8 h, à mesma temperatura. O material de partida não foi detectado por monitoração de GC depois de 7 h. O etanol absoluto foi evaporado sob vácuo entre 40° C e 45° C. Acrescentado 400 ml de água e 50 ml de etanol absoluto na massa da reação à temperatura ambiente. A camada
20 aquosa contendo o produto foi lavada com 2 x 300 ml de hexana à temperatura ambiente. Acrescentado 300 ml tolueno na camada aquosa e ajustado o pH para aproximadamente 5 a 6, usando 25 ml de ácido hidrolórico, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 2 x 300 ml de tolueno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de salmoura e
25 secadas sob sulfato de sódio. A camada orgânica foi evaporada completamente sob vácuo a 50° C- 55° C para dar o produto desejado 85,5g.

Rendimento 92,83%, Pureza 98,5% (% por área por GC)

Exemplo 6

**Preparação de racêmico terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) 3-hidroxi anidrido glutárico (TBDSM protetor) (Formula IX de
30 anel aberto da Formula VI)**

Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 250 ml sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 10 g de 3-hidroxi anidrido glutárico (TBDMS protetor), 100 ml de terc-butanol a temperatura ambiente. A temperatura da massa da reação foi resfriada para 20° C a 22° C. Acrescentado 20 g de dimetilaminapiridina por um período de 2 min. A massa da reação agitada de 30° C a 32° C. O material de partida não foi detectado depois de 20 h por monitoração de GC e TLC. Evaporado o solvente da reação sob vácuo de 45° C a 50° C para dar um resíduo sólido. O resíduo dissolvido em 100 ml de tolueno e lavada a camada orgânica com 2 x 50 ml de ácido hidrolórico à temperatura ambiente. A camada aquosa foi extraída com 2 x 50 ml de tolueno. Camada e tolueno combinada foi lavada com 50 ml de água e 50 ml de solução de salmoura. A camada de tolueno foi concentrada para secagem para dar 7,5 g do composto titulado como óleo.

Rendimento 57,69%, Pureza 87,78% (% por área por GC)

15 **Exemplo 7**

Preparação de terc-butil hidrogênio 3(R)-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) de racêmico terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) (ácido mono) (Formula XI da Formula IX)

Primeira Purificação de Quiral

20 Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 5,0 g racêmico terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) e 15 ml de álcool isopropil à temperatura ambiente. Acrescentado lentamente 2,1 g de R(+) feniletil amina a 25° C a 30° C por período de 15 min para manter a temperatura abaixo de 30° C. A massa da reação agitada por 6,0 h a 25° C a 30° C. Sal de cor branca foi observado.

25 Aumentada a temperatura da massa da reação para 65° C a 70° C para dar solução clara. A temperatura da massa da reação aumenta para 20° C e agitada por 12 h. O sólido cristalizado filtrado a 20° C e secado sob vácuo a 40° C-45° C para dar 2,5 g de sal puro. O líquido-mãe foi submetido à reciclagem.

30 Obtido 2,5 g de sal de feniletil amina de mono ácido foi acrescentado no frasco de 100 ml de quatro bocas de fundo redondo, acrescentado 25 ml de água, 10g de cloreto de sódio e 1,3 equivalentes de ácido hidrolórico 10%, a massa da

reação agitada por 2,0 h e extraído o produto em 3x10 ml de diclorometano à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para secagem para dar 1,77 g do produto.

Rendimento 35,40% Pureza 98,5% por GC e 85% por HPLC.

5 Segunda Purificação de Quiral:

O óleo obtido 1,77 g foi dissolvido em 5,0 vol. de álcool isopropil à temperatura ambiente e acrescentado lentamente 0,74 g de R(+) fenil etil amina por um período de 5 min e agitada a massa da reação por 6,0 h a 20° C a 25° C. Foi observado a formação de sal de cor branca. Aquecida a massa da reação para

10 65° C a 70° C para dar uma solução clara. Deixada a temperatura da massa da reação aumentar para 20° C e agitada por 12,0 h. Filtrado o sólido cristalizado a 20° C e secado sob vácuo de 40° C a 45° C para dar 1,94 de sal puro. O líquido-mãe foi submetido à reciclagem. Obtido 2,5 g de sal de feniletil amina de mono ácido foi acrescentado no frasco de 100 ml de quatro bocas de fundo

15 redondo, acrescentado 19,4 ml de água, 5,82 g de cloreto de sódio e 1,3 equivalentes de ácido hidrocloreto 10%, agitada a massa da reação por 2,0 h e extraído produto em 3 x 7 ml de diclorometano à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para secagem e obtido 1,38 g de produto puro.

Rendimento 78% pureza 99,5%(% por área por GC)

20 Exemplo 8

Determinação de excesso de enantiômero

Derivatização de terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) (mono ácido) por 4-bromo benzil brometo. (derivativo da Formula XI)

25 Para um frasco de fundo redondo de 50 ml sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 1,0 g de terc-butil hidrogênio 3-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) (mono ácido), 10 ml de dimetil formamida, 0,86 g de 4-brometo de bromo benzil, 0,65 g de carbonato de potássio a 25° C a 30° C. A massa da reação agitada por 6,0 h e monitorado o progresso da reação, o material de partida

30 não foi detectado por TLC. Extraído produto em 15 ml de diclorometano e a camada orgânica foi lavada com 3 x10 ml de água. O solvente foi evaporado

para secagem e obtido 1,1 g de produto, que foi utilizado para determinação do excesso de enantiômero por HPLC quiral.

Rendimento 78,57% Pureza do excesso de enantiômero 99,55%

Exemplo 9

5 Reciclagem

O líquido-mãe obtido do exemplo 7 durante a primeira purificação de quiral e segunda purificação de quiral que inclui mistura do composto XI e terc-butil hidrogênio 3(S)-hidroxiglutarico (TBDMS protetor) sais de R(+) feniletil amina, foram colocados em frasco de quatro bocas RBF e acrescentado ácido 10 hidrocloreico 10% para ajustar o pH 5 a 5,5, o produto extraído em 5,0 vol de tolueno e concentrado por secagem para dar óleo mono ácido. O produto obtido foi colocado em um frasco de 4 bocas RBF sob atmosfera de nitrogênio e acrescentado 5,0 vol de etanol absoluto e aquecida a massa da reação para 50° C, acrescentado 1,2 equivalentes de solução de hidróxido de sódio 1N e agitado. Depois de completada a reação, ajustado o pH da massa da reação para 3,5 a 4 para dar solução clara. Acrescentado cloreto de sódio para saturar a massa da reação, extraído o produto em diclorometano e o solvente foi evaporado por secagem para dar diácido sólido, isto é, 3-hidroxi dihidrogenio glutárico (TBDMS protetor) que foi utilizado para formação de anidreto cíclico e também conversão em monoácido, isto é, terc-butil hidrogênio (3R) hidroxi glutárico (TBDMS protetor) por uso dos mesmos procedimentos dos exemplos 3 a 8.

Exemplo 10

Preparação de terc-butil hidrogênio 3(R)-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) de metil terc-butil 3(R)-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) (formula XI) de éter de metil da Formula XI (Formula A)

Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo de 2,0 l sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 100 g de metil terc-butil 3(R)-hidroxi glutárico (TBDMS protetor) e 500 ml de etanol absoluto a 25° C a 30° C. A temperatura da massa da reação foi aumentada para 48° C a 52° C. Acrescentado 332 ml de solução de hidroxi de sódio 1N em quatro lotes a 48° C a 52° C por período de 3,0 h. A adição do lote foi preferida para eludir formação de diácido. A

massa da reação foi agitada por 7 a 8h à mesma temperatura. O material de partida não foi detectado por monitoração de GC depois de 7h. Evaporado o etanol absoluto sob vácuo a 40° C-45° C. Acrescentado 400 ml de água e 500 ml de etanol absoluto na massa da reação à temperatura ambiente.

- 5 Acrescentado 300 ml de tolueno na camada aquosa e ajustado o pH para aproximadamente 5 a 6, usando 25 ml de ácido hidrolórico, as camadas foram separadas e camada aquosa foi extraída com 2 x 300 ml de tolueno. Camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de salmoura e secadas sob sulfato de sódio, A camada orgânica evaporada completamente sob vácuo a 50° C-55° C para dar o produto desejado 85,5 g.

Rendimento 92,93% Pureza 98,5% (% por área por GC)

Exemplo 11

Preparação de mistura de anidreto de terc-butil hidrogênio 3-(R)hidroxi glutárico (TBDMS protetor) (Formula XII da Formula XI)

- 15 Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 3,84 g de metilcloroformato e 180 ml de tolueno à temperatura ambiente. A massa da reação foi resfriada para -40° C. Foi acrescentado uma mistura de 10 g de terc-butil hidrogênio 3(R)-hidroxi glutárico (TBDMS protetor), 20 ml de tolueno, 5,39 g de trietilamina por um período de
- 20 40 min. A temperatura foi lentamente aumentada para 0° C em 1,5 h. A reação foi extinta com 100 ml de água a 0° C. As camadas foram separadas imediatamente a 0° C. A camada orgânica foi lavada com 1 x 100 ml de água, 2 x 50 ml de solução de bicarbonato de sódio saturado seguido por 50 ml de solução de salmoura. A camada orgânica lavada foi concentrada sob vácuo de
- 25 45° C a 50° C para remover completamente o tolueno e dar a mistura de anidreto 12,2 gm. O produto foi usado no passo seguinte sem adicional purificação.

Rendimento 100% Pureza 96,75% (% por área por GC)

Exemplo 12

- 30 **Preparação de t-butil 3(R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6dimetoxifosfinil-5-oxoexanoato(19TBPO) de mistura de anidreto (Formula I da Formula XII)**

Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 38,5 g de dimetildimetilfosfonato e 377,6 ml de tetraidrofuran à temperatura ambiente. A massa da reação foi resfriada para -78° C. Para a massa da reação foi acrescentado 240 ml de solução 1,6 M n-

5 butil lítio em hexana por um período de 1,0 h a -78° C a -80° C. A massa da reação foi agitada por 1,5 h a -78° C a -80° C para permitir a formação de anion. Mistura de anidreto 47,2 g em 377,6 ml tetraidrofuran foi acrescentada a -78° C a -80° C por um período de 45 min. Depois de completada a adição, a

10 massa da reação foi agitada por 2 min e 200 ml de solução cloreto de amônia 20% foi acrescentada a -70° C a -80° C. A temperatura da massa da reação foi aumentada para a temperatura ambiente e o pH ajustado para 5 a 5,5 usando 200 ml de ácido hidrolórico 10%. Tolueno 236 ml foi acrescentado com agitação. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 211 ml de ácido hidrolórico 1 N seguido por 211 ml de solução de salmoura. A

15 camada orgânica foi concentrada por secagem para dar um produto bruto de cor marrom claro transparente. 52,0 g.

Purificação de 19TBPO bruto (Formula I)

Obtido 52,0 g de produto bruto foi dissolvido em 500 ml de tolueno. A camada de tolueno foi lavada com 2 x 350 ml de solução de carbonato de sódio 2% e

20 350 ml de água. A camada aquosa foi extraída com 2 x 250 ml de tolueno. Camada orgânica combinada foi lavada com 500 ml de solução de salmoura. A camada orgânica foi concentrada para secagem para dar 40,0 g de produto puro. Os 40 g do produto foi dissolvido em 200 ml de acetonitrila e lavado com 3 x 200 ml de hexana à temperatura ambiente. Evaporada a camada de

25 acetonitrila sob vácuo a 50° C para dar 27,84 g de produto puro.

Rendimento 52,42% Pureza por GC 93,47% (% por área por GC)

Exemplo 13

Preparação de 3(R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxo-6-trifenil-

fosforanilidene hexanoato de mistura de anidreto (Formula II da Formula

30 **XII)**

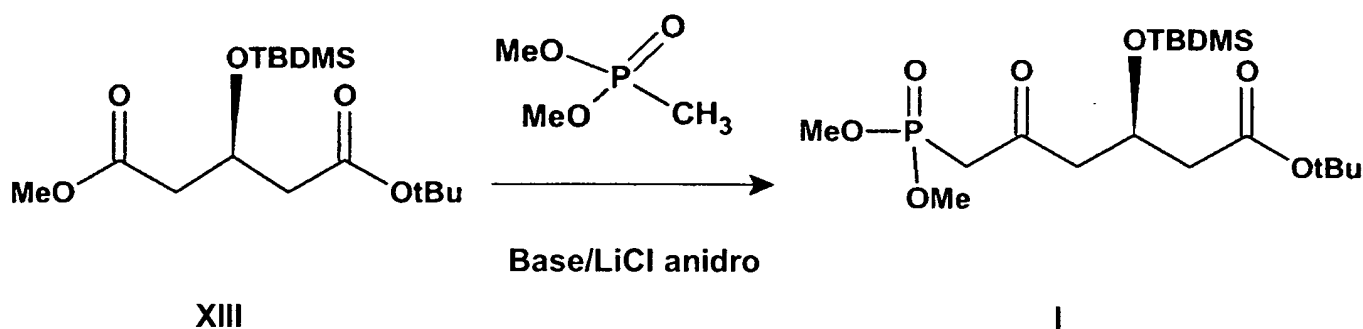
Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 32,93 g de brometo de metiltrifenilfosfônio e 88 ml

de tetraidrofuran à temperatura ambiente. A massa da reação foi resfriada para -50° C a -55° C e 57,5 ml de solução de n-butil lítio 1,6M em hexana foi acrescentado por período de 0,5 h a -50° C a -55° C. A temperatura da reação foi aumentada para 0° C por um período de 1,5 h e outra vez resfriada para -70° C. 18,0 g de mistura de anidreto com 52,86 ml de tolueno foram acrescentados a -55° C a -65° C por um período de 2,0h. Depois de completada a adição, a reação foi aquecida lentamente para 0° C por um período de 1,0 h. 36,0 ml de água foi acrescentada por um período de 15 min a 0° C. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com 18,0 ml de tolueno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas à temperatura ambiente com 2 x 18 ml de solução de bicarbonato de sódio saturada e 18,0 ml de solução de salmoura. A camada orgânica foi secada sob sulfato de magnésio e concentrada para secagem e dar um produto transparente de cor marrom claro 22,44 g. O produto obtido foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Rendimento 84,0%.

Exemplo 14

Preparação de t-butil (3R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-6-dimetoxifosfinil-5-oxoexanoato(19TBPO) de t-butil metil (3R)-3-(t-butil dimetilsililoxi)-glutárico (MBSG, Formula XIII) (Formula I da Formula A)

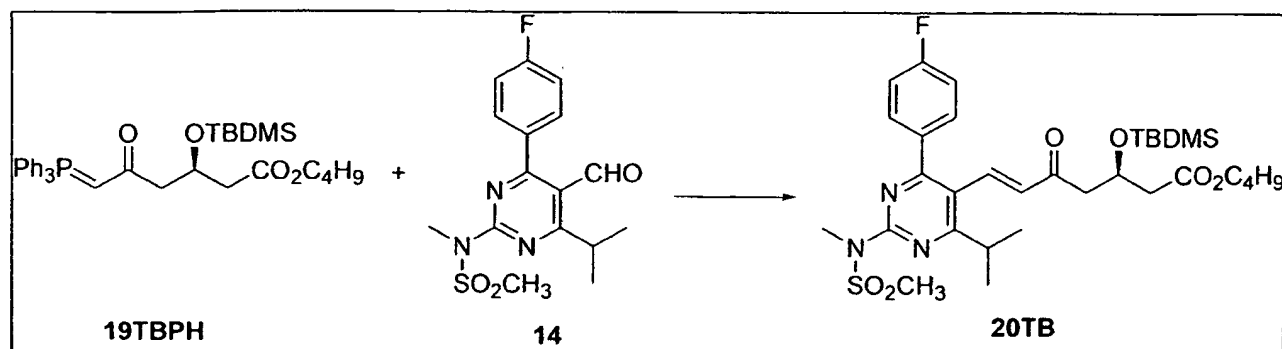


Para um frasco de quatro bocas de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi acrescentado 7,44 g de dimetil metilfosfonato, 50 ml de tetraidrofuran e 1,91 g cloreto de lítio anidro à temperatura ambiente. A massa da reação foi resfriada para -78° C a -80° C e 29 ml de solução de n-butil lítio 1,6M em hexana foi acrescentado por período de 30 min a -78° C a -80° C. A massa da reação foi agitada por 2 h a -78° C a -80° para permitir a formação de anion. 5

g da formula (XIII) com 50 ml de tetraidrofuran foi acrescentado a -78°C a -80° por um período de 120 a 135 min. Depois que a adição foi completada, a massa da reação agitada por 45 a 60 min seguido por adição de 15 ml de solução de cloreto de amônia 20% a -65°C a -78° . A temperatura da massa da reação foi aumentada para a temperatura ambiente, o pH ajustado para 1-2, usando 25 ml de ácido hidrolórico 20%. 25 ml de tolueno foi acrescentado e a mistura agitada por 60 min. As camadas foram separadas e a camada orgânica lavada com 50 ml de solução de cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo para secagem para dar um produto transparente de cor amarelo claro 5,5 g, ensaio 77,96%, pureza 71,5% (por GC % por área) e rendimento 67,52%

Exemplo 15

Preparação de Composto 20TB por reação Wittig de 19TBPH (Exemplo 4 de WO2007/041666)

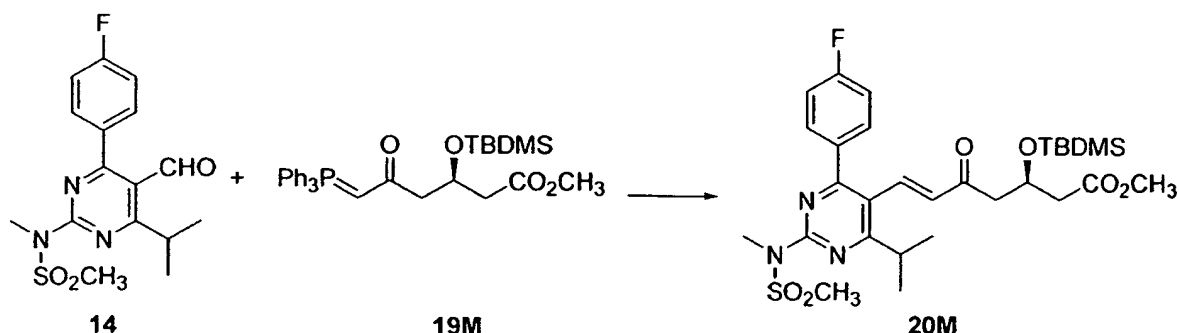


Um frasco protegido da luz e provido com fluxo de N_2 foi carregado com Composto 14 (3,6 g, 10,5 mmol), Composto 19TBPH (9,05 g, 15,7 mmol) e tolueno seco (36 ml, 10 vol relativo ao composto 14). A mistura da reação foi aquecida para cerca de 100°C por 19,5 h. Uma amostra da mistura da reação foi analisada por HLPC e continha 1,7% do Composto 14.

MgCl_2 anidro (2 g, 2 equivalentes relativo ao Composto 19TBPH) foi acrescentado na mistura da reação e a mistura da reação foi agitada a 100°C por 2 h. A mistura da reação foi resfriada para 0°C por 2 h, e filtrada sem lavar o sólido. Um filtrado foi obtido e lavado três vezes com H_2O (100 ml cada) e o solvente foi evaporado, rendimento 7,56 g de um sólido marrom.

Exemplo 16

Preparação do Composto 20M por reação Wittig (Exemplo 5 de WO2007/041666)



- Um frasco protegido da luz e provido com fluxo de N₂ foi carregado com
- 5 Composto 14 (4,38 g, 12,5 mmol), Composto 19M (10 g, 18,7 mmol) e tolueno extra seco (100 ml). A mistura da reação foi aquecida para cerca de 100° C por 15 h. Depois de completada a reação, MgCl₂ anidro (2,8 g, 2,7 equivalentes) foi acrescentado na mistura da reação e a mistura da reação foi aquecida por 2 h a cerca de 100° C. A mistura da reação foi resfriada para 0° C por um período
- 10 de 2 h, filtrada e lavada com 45 ml de tolueno, rendendo 12,73 g de um óleo viscoso.

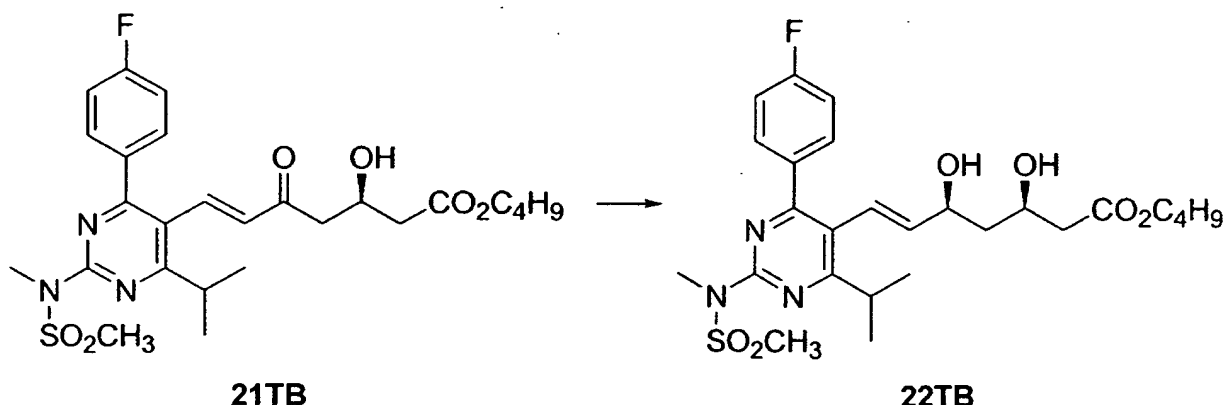
Exemplo 17

Preparação do Composto 21TB em HCl/THF (Exemplo 7 de WO2007/041666)

- 15 Uma mistura de HCl (água 32%, 0,57 g), água (2 ml) e THF (17,5 ml) foi preparada. Esta mistura com 5,4 ml foi acrescentada a conta-gotas em uma solução do Composto 20TB (2,7 g) em THF (8,1 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, monitorada até a reação por TLC indicar que a reação foi completada.
- 20 Acetato de etil (20 ml) foi acrescentado na mistura da reação e a mistura da reação foi lavada com água (20 ml). Uma camada aquosa foi formada e foi extraída com acetato de etil (20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução de Et₃N (2 x 5 ml) a um pH de cerca de 10,5. A camada orgânica foi secada sob MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão
- 25 reduzida, rendendo um óleo do Composto 21 TB (2,03 g).

Exemplo 18

Preparação do Composto 22TB (TBRE) (Exemplo 16 de WO2007/041666)



Para uma solução de 21TB (1 g) em THF seco (26 ml) e metanol seco (7 ml), uma solução de dietilmetoxiborano (1M) em THF (2 ml) foi acrescentada a

5 cerca de -78°C , formando uma mistura da reação. A mistura da reação foi agitada por 0,5 h, NaBH_4 foi acrescentado e a agitação continuou por 3 horas. Ácido acético (1,2 ml) foi acrescentado na mistura da reação e a mistura da reação foi aquecida para a temperatura ambiente.

Acetato de etil (150 ml) foi acrescentado na mistura da reação e o pH foi

10 ajustado para 8 por adição de solução de NaHCO_3 concentrado e água. As camadas foram separadas e água foi extraída por adição de uma quantidade adicional de acetato de etil (50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas com MgSO_4 . Os solventes foram então evaporados sob reduzida pressão, deixando um resíduo. O resíduo foi tratado com metanol e então o

15 metanol foi evaporado. O tratamento de metanol e evaporação foi realizado mais duas vezes, rendendo Composto bruto 22TB (TBRE) (0,87 g, 86%).

Exemplo 19

Conversão do Composto 22TB em Rosuvatatina Ca com extração em acetato de etil (Exemplo 17 de WO2007/041666).

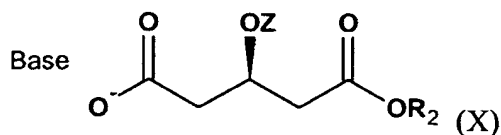
20 Um reator de 1litro equipado com agitador mecânico foi carregado com EtOH (3l), água 1800 ml) e TBRE (600 g), formando uma mistura da reação. NaOH (47%, 1,2 eq., 114 g) foi acrescentado lentamente na mistura da reação, à temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada por cerca da temperatura ambiente por duas horas. A mistura da reação foi filtrada sob

reduzida pressão com “Synter and Hyflo” para eliminar a presença de pequenas partículas. A mistura da reação foi concentrada sob reduzida pressão a cerca de 40° C até permanecer a metade do volume da mistura da reação.

- 5 Água (2000 ml) foi acrescentada na mistura da reação e a mistura da reação foi agitada a cerca da temperatura ambiente por 5 minutos. Formada uma fase aquosa e uma fase orgânica. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etil (3000 ml) e agitada à temperatura ambiente por meia hora. A fase orgânica foi descartada.
- 10 A fase aquosa foi concentrada sob reduzida pressão a cerca de 40° C até permanecer metade do volume. Água (2800 ml) foi acrescentada na fase aquosa e a fase aquosa foi agitada a cerca da temperatura ambiente por 5 minutos. CaCl_2 (124 g) foi acrescentado na fase aquosa em porções por um período de cerca de 10 minutos a uma temperatura de cerca da temperatura ambiente.
- 15 A fase aquosa foi então agitada a cerca da temperatura ambiente por 1 hora, filtrada e lavada com 1200 ml de água, rendendo um composto em pó (491 g, 88%).

REIVINDICAÇÕES

1 – Um sal de um cátion base tendo a seguinte fórmula (X):



5 caracterizado por:

a base ser uma base quiral;

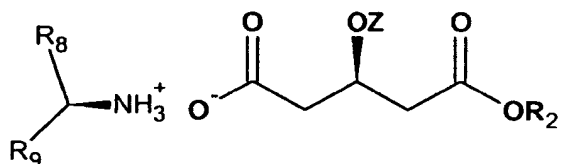
caracterizada por:

Z ser um grupo hidroxi protetor e R₂ ser um grupo alcil de 1-5 átomos de carbono.

10 2 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

a base quiral ser uma amina.

3 - O sal das reivindicações 1 ou 2 caracterizado por o sal ter a seguinte estrutura:



15 caracterizado por:

R₈ e R₉ serem diferentes e cada um independentemente selecionado de grupo composto de alcil C₁₋₁₅ e aril C₆ a C₁₂.

4 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por: um dos R₈ ou R₉ ser um aril C₆ a C₁₂, alcil C₁₋₁₅.

20 5 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por: um dos R₈ ou R₉ ser um alcil C₁- C₁₄

6 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por: um dos R₈ ser metil e R₉ ser fenil.

7 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por:

25 a amina ser 1-feniletilamina, 1-fenilpropilamina, 1-fenilisobutilamina, 1-fenilbutilamina e 1-fenilpentilamina.

8 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por:

a amina ser R(+)-feniletilamina.

9 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por:

a amina ser S(-)feniletilamina.

10 - O sal de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por:

5 o grupo alcil ser substituído com hidroxil, carboxil, C₁-C₄ alcil, C₆-C₁₂ alcoxi, C₆-C₁₂ aril, C₆-C₁₂ arilalcil, C₆-C₁₂ cicloalcil e amino.

11 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

R₂ ser um grupo C₁-C₄.

12 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

10 R₂ ser um grupo t-butil

13 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

Z ser um grupo silil

14 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

Z ser um trialcilsilil

15 15 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

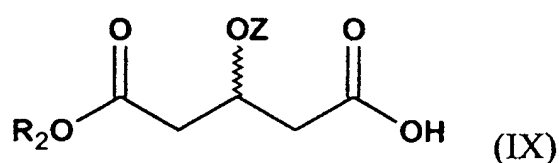
Z ser um trietilsilil, triisopropilsilil, tert-butildifenilsilil ou tert-butildimetilsilil.

16 - O sal da reivindicação 1, caracterizado por:

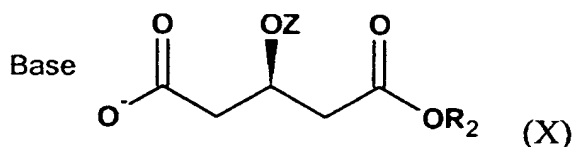
Z ser um tert-butildimetilsilil.

17 – Um processo para preparar um composto da fórmula X compreendendo:

20 a) reagir um composto da fórmula IX tendo a estrutura:



com uma base quiral para obter um sal da estrutura seguinte:



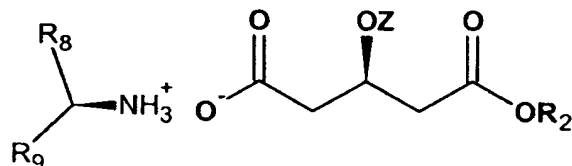
25 caracterizado por:

Z ser um grupo hidroxil protetor e R₂ ser um grupo de 1 - 5 átomos de carbono.

18 - O processo da reivindicação 17, caracterizado por:

a base quiral ser uma amina.

19 - O processo das reivindicações 17 - 18, caracterizado por:
o sal ter a estrutura seguinte:



- 5 caracterizado por:
R₈ e R₉ serem diferentes e cada um dos R₈ e R₉ ser independentemente selecionados de grupo composto de alcil C₁₋₁₅ e aril C₆ a C₁₂.
- 20 - O processo da reivindicação 19, caracterizado por:
um dos R₈ e R₉ ser um alcil C₁₋₄
- 10 21 - O processo da reivindicação 19, caracterizado por:
R₈ ser metil e R₉ ser fenil.
- 22 – O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a amina ser 1-feniletilamina, 1-fenilpropilamina, 1-fenilisobutilamina, 1-fenilbutilamina e 1-fenilpentilamina.
- 15 23 - O processo da reivindicação 18, caracterizado por:
a amina ser R (+)feniletilamina.
- 24 - O processo da reivindicação 18, caracterizado por:
a amina ser S (+)feniletilamina.
- 25 – O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
- 20 o grupo alcil ser substituído por hidroxil, carboxil, C₁₋₄ alcil, C₆₋₁₂ alcoxi, C₆₋₁₂ aril, C₆₋₁₂ arilalcil, C₆₋₁₂ cicloalcil e amino.
- 26 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
R₂ ser um grupo C₁₋₄.
- 27 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
- 25 R₂ ser um grupo t-butil.
- 28 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um grupo silil.
- 29 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um grupo trialcilsilil.

30 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um grupo trietilsilil, triisopropilsilil, tert-butildifenilsilil ou tert-butildimetilsilil.

31 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser tert-butildimetilsilil

5 32 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a base quiral ser na quantidade de 1-2 equivalentes molar baseado no
composto da fórmula (IX).

33 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
o solvente ser selecionado de um grupo de solventes alcoólico alifático C₁-C₄,
10 hidrocarbonos aromático ou alifático C₆-C₁₀, éteres alifáticos C₂-C₈, éteres C₄-
C₈, cloro C₁-C₆, substituindo alcil.

34 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
o solvente ser selecionado de grupo composto de metanol, etanol, isopropil,
álcool, n-butanol, álcool t-butil, álcool isopropil, tolueno, benzeno, hexanes,
15 ciclohexane, acetato de metil, etilacetato, t-butilacetato, acetato de isopropil,
éter de metil t-butil, tetraidrofuran, diclorometano, dicloroetano, cloroforme,
tetracloroeto de carbono, tetracloroetileno e tetracloroetano.

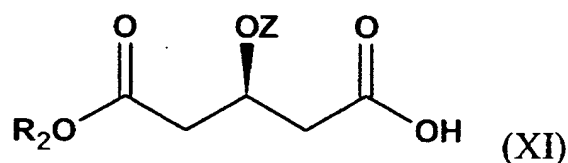
35 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
o solvente ser isopropanol.

20 36 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a temperatura ser cerca de -60° C a 80° C.

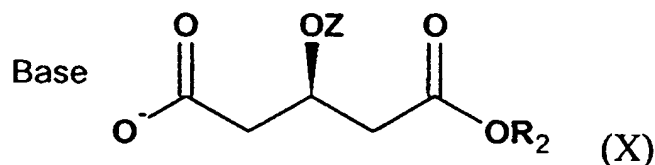
37 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a temperatura ser cerca de 0° C a 70° C.

38 - Um processo para preparar uma estatina também compreendendo
25 converter o composto obtido em qualquer das reivindicações anteriores para
uma estatina.

39 - Um processo para preparar o composto da fórmula:



compreendendo reagir o sal da fórmula:



com um ácido,

caracterizado por:

a base ser uma base quiral,

5 caracterizado por:

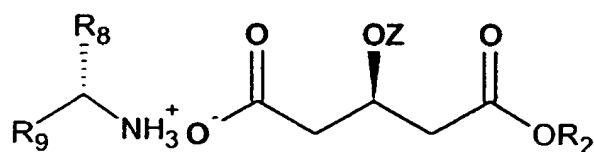
Z ser um grupo hidroxi protetor e R₂ ser um grupo alcil de 1-5 átomos de carbono.

40 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:

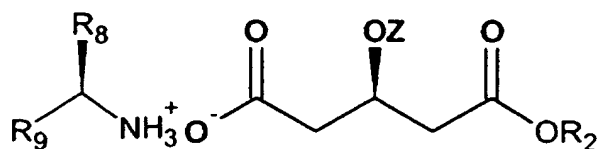
a base quiral ser uma amina.

10 41 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:

o sal ter a estrutura seguinte:



ou



15 caracterizado por:

R₈ e R₉ serem diferentes e cada um independentemente selecionado de grupo composto de alcil C₁₋₁₅ e aril C₆ a C₁₂.

42 - O processo da reivindicação 41, caracterizado por:

um dos R₈ e R₉ ser um aril C₆ a C₁₂, alcil C₁₋₁₅,

20 43 - O processo da reivindicação 41, caracterizado por:

um dos R₈ e R₉ ser um alcil C₁ - C₄,

44 - O processo da reivindicação 41, caracterizado por:

R₈ ser metil e R₉ ser fenil.

45 - O processo da reivindicação 40, caracterizado por:

a amina ser 1-feniletilamina, 1-fenilpropilamina, 1-fenilisobutilamina, 1-fenilbutilamina e 1-fenilpentilamina.

46 - O processo da reivindicação 40, caracterizado por:
a amina ser R (+)-feniletilamina.

5 47 - O processo da reivindicação 40, caracterizado por:
a amina ser S (+)-feniletilamina.

48 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
o grupo alcil ser substituído por hidroxil, carboxil, C₁-C₄ alcil, C₆-C₁₂ alcoxi, C₆-C₁₂ aril, C₆-C₁₂ arilalcil, C₆-C₁₂ cicloalcil e amino.

10 49 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
R₂ ser um grupo C₁-C₄.

50 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
R₂ ser um grupo t-butil.

51 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:

15 Z ser um grupo silil.

52 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um trialcilsilil.

53 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser trietilsilil, triisopropilsilil, tert-butildifenilsilil ou tert-butildimetilsilil.

20 54 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser tert-butildimetilsilil.

55 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
o ácido ser um ácido mineral ou um ácido orgânico C₁-C₈.

25 56 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
o ácido ser ácido hidrolórico ou ácido acético.

57 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
a reação ser conduzida por água.

58 - O processo da reivindicação 39, caracterizado por:
o ácido ser ácido hidrolórico.

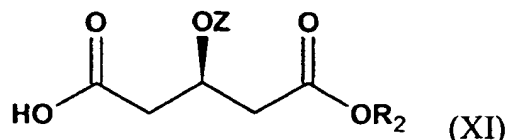
30 59 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
ácido hidrolórico ser usado no intervalo de concentração de 1N - 10N.

60 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:

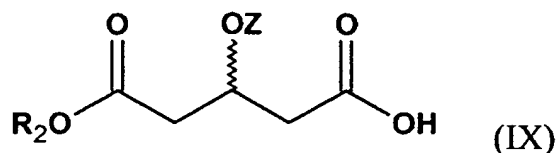
a temperatura da reação ser cerca de 0° C a 50° C.

61 - Um processo para preparar uma estatina também compreendendo converter o composto obtido em qualquer das reivindicações anteriores para uma estatina.

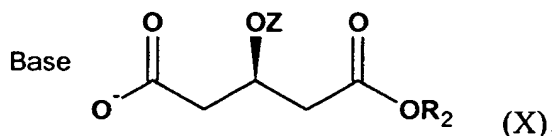
5 62 - Um processo para preparar o composto da fórmula:



a) reagindo o composto da fórmula IX tendo a estrutura:



10 com uma base quiral para obter um sal da estrutura seguinte:



caracterizado por:

a base ser uma base quiral;

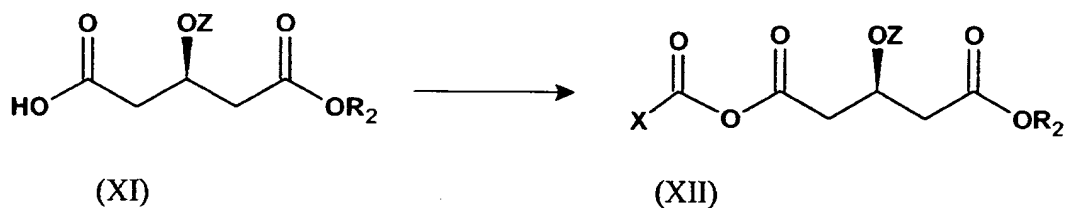
caracterizado por:

15 Z ser um grupo hidróxido protetor e R2 ser um grupo alcil de 1 - 5 átomos de carbono.

b) reagir o as com um ácido.

63 - Um processo para preparar uma estatina também compreendendo converter o composto obtido nas reivindicações anteriores para uma estatina.

20 64 - Um processo para preparar o composto da fórmula (XII) compreendendo reagir o composto da fórmula (XI)



composto da fórmula XI com um composto da fórmula $R_f\text{CO-Y}$ na presença de base, caracterizada por:

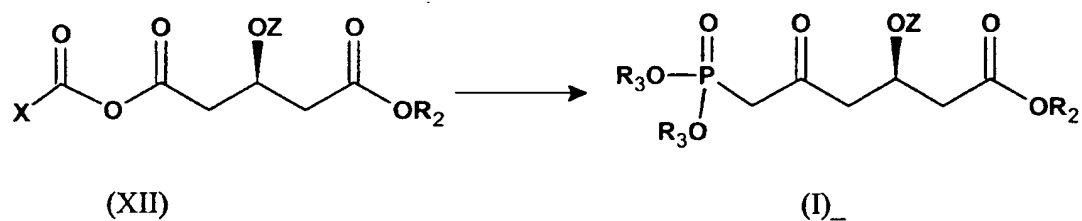
- Y ser halógeno, X ser um grupo alcoxi de C_1 a C_5 átomos de carbono ou um grupo alcil de C_1 a C_5 carbonos e R_f ser um grupo alcil C_1 - C_6 .
- 5 65 - O processo da reivindicação 64, caracterizado por:
 R_f ser um grupo alcil C_1 - C_6 .
- 66 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
 R_f ser um grupo alcil C_2 - C_4 .
- 10 67 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
 R_f ser um t-butil e Y ser Cl.
- 68 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
o composto da fórmula: $R_f\text{CO-Y}$ ser pivaloilcloreto.
- 69 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
- 15 a base ser uma amina orgânica.
- 70 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a amina orgânica ser um trialcilamina de fórmula $\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ caracterizada por:
 $R_a, R_b,$ e R_c serem independentemente selecionadas de grupos alcil C_{1-6} .
- 71 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
- 20 a reação ser conduzida a um intervalo de temperatura de -50°C a 50°C .
- 72 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
 R_2 ser um grupo C_1 - C_4 .
- 73 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
 R_2 ser um grupo t-butil.
- 25 74 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um grupo silil.
- 75 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser um grupo trialcilsilil.

76 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser trietilsilil, triisopropilsilil, tert-butildifenilsilil ou tert-butildimetilsilil.

77 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
Z ser tert-butilmetilsilil.

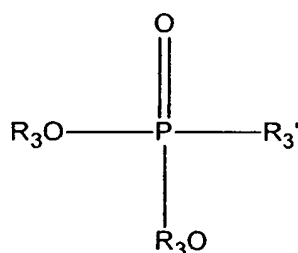
5 78 - Um processo para preparar uma estatina também compreendendo converter o composto obtido em qualquer das reivindicações anteriores para uma estatina.

79 - Um processo para preparar o composto da fórmula (I) do composto da fórmula (XII)



10

compreendendo reagir dialcil fosfonado da fórmula geral:



na presença da base para obter um ânion fosfônico, caracterizado por:

Z ser um grupo hidróxido protetor; R_2 e R_3 serem alcil de 1-4 átomos de carbono; X ser um grupo alcoxi C_1 a C_5 átomos de carbono.

15

80 - O processo da reivindicação 79, caracterizado por:
todos os R_3 e R_3' serem grupos metil.

81 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a base ser um aril C_1 - C_8 ou base de metal alcil.

20

82 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a base ser um reagente orgânico de lítio.

83 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:
a base ser fenillítio.

84 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por:

a base ser n-butillítio.

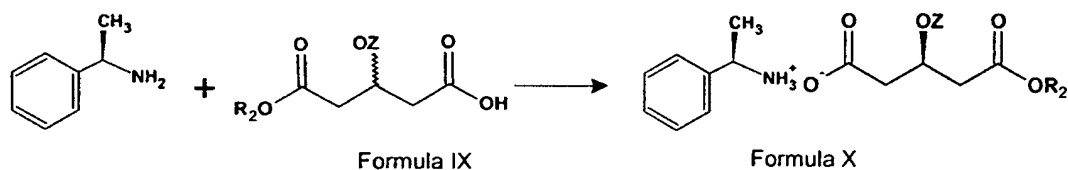
85 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por: o solvente ser selecionado de solvente de álcool alifático C₁-C₄, um aromático C₆-C₁₀ e hidrocarbono alifático C₅-C₈, um éter alifático C₂-C₈, um éter C₄-C₈

5 (incluindo compostos cíclicos) e um solvente alifático C₁-C₆ com 1-4 átomos de cloro.

86 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por: o solvente ser tolueno, benzeno, xilene, cicloexane, éteres, metil t-butil ou tetraidrofuran.

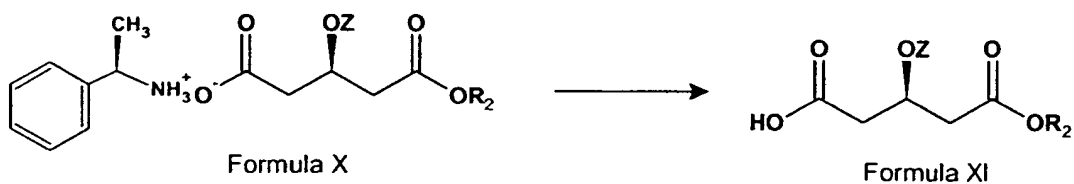
10 87 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por: o solvente ser tetraidrofuran.

88 - Um processo para preparar uma estatina compreendendo os passos de:
a) reagir uma base quiral, R(+)-feniletilamina com um composto da fórmula IX para obter um sal da fórmula X;

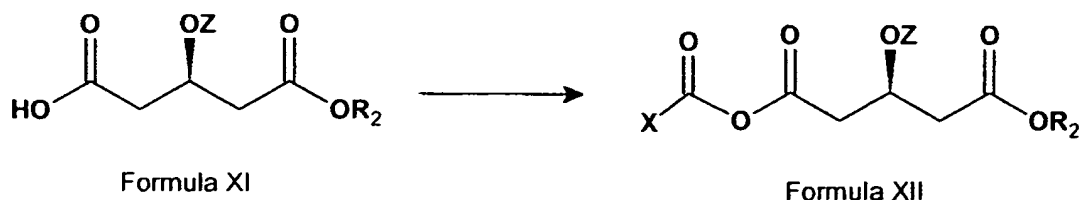


15

b) reagir composto X com um ácido para obter composto XI;



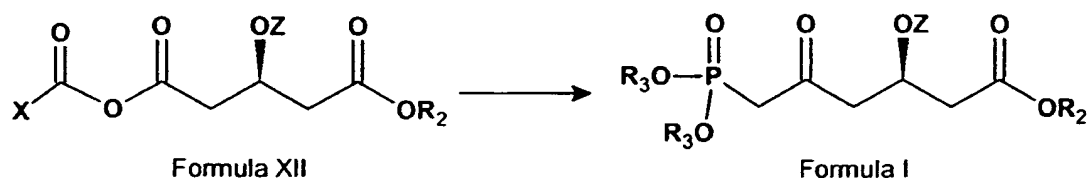
c) reagir composto fórmula XI com cloreto de pivaloil para obter composto da fórmula XII;



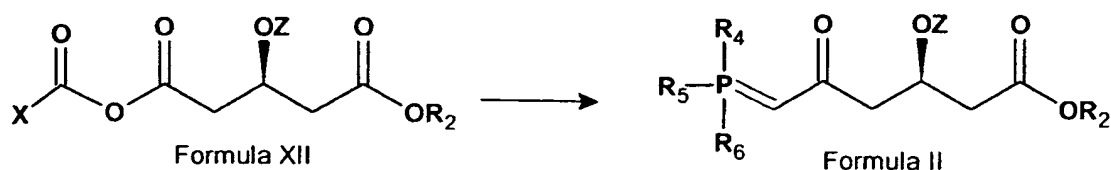
20

d) reagir composto fórmula XII com:

i) um fosfonado para obter um composto da fórmula I;

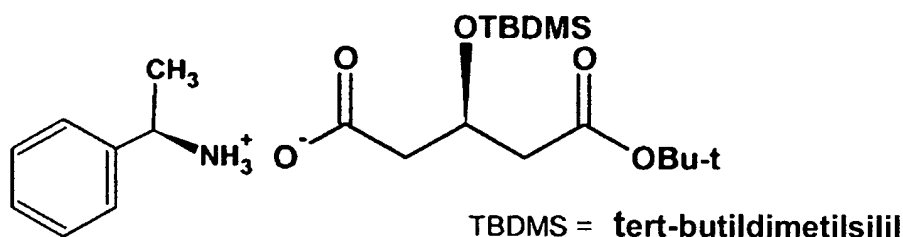


ii) ou alternativamente para obter composto da fórmula II



5 e) converter composto da fórmula i ou II para uma estatina.

89 - Um sal tendo a estrutura seguinte:



Fórmula X – TBDMS

10 90 - O sal da fórmula da reivindicação 89 caracterizada pelos dados NMR seguintes: 0,12 (d,6H); 0,88 (s, 9H); 1,46 (s,9H); 1,62 (d,3H); 2,33 (dd,1H); 2,36 (m,2H); 2,48 (q, 1H); 2,56 (dd,1H); 4,41 (q,H); 7,38 (m,1H); 7,42 (m,4H).

91 - O processo de qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por: a estatina ser preferencialmente caracterizada por:

15 a estatina ser lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, mais preferencialmente rosuvastatina.

92 – Uso do composto de qualquer das reivindicações anteriores em um processo para a fabricação de um composto de estatina, preferencialmente

20 caracterizada por:

a estatina ser lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina, mas preferencialmente rosuvastatina.

RESUMO
INTERMEDIÁRIOS DE ROSUVASTATINA E PROCESSOS PARA A
PREPARAÇÃO DE ROSUVATATINA

5 Apresenta intermediários e processo para a preparação de estatinas,
preferencialmente rosuvastatina.